

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 février 2001 (08.02.2001)

PCT

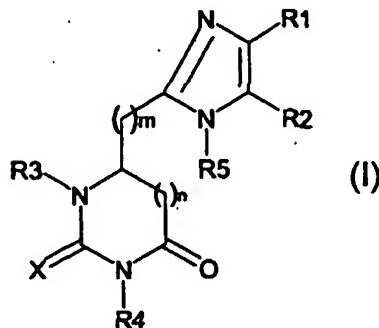
(10) Numéro de publication internationale
WO 01/09090 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷: C07D (72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): POITOUT, Lydie [FR/FR]; 2, rue Anatole France, F-74270 Le Kremlin-Bicêtre (FR). THURIEAU, Christophe [FR/FR]; 84, avenue Kléber, F-75016 Paris (FR). BRAULT, Valérie [FR/FR]; 5, rue de la Ferme de Belleville, F-91190 Gif sur Yvette (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/02164
- (22) Date de dépôt international: 28 juillet 2000 (28.07.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité: 99/09886 30 juillet 1999 (30.07.1999) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51-53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL HYDANTOIN, THIOHYDANTOIN, PYRIMIDINEDIONE AND THIOXOPYRIMIDINONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND USE AS MEDICINES

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES D'HYDANTOINES, DE THIOHYDANTOINES, DE PYRIMIDINEDIONES ET DE THIOXOPYRIMIDINONES, LEURS PROCÉDES DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MÉDICAMENTS



WO 01/09090 A2

(57) Abstract: The invention concerns compounds for treating pathological conditions or diseases wherein one (or several) somato-statin receptors is (are) involved, corresponding to general formula (I) wherein: R1 represents in particular a carbocyclic or heterocyclic aryl radical optionally substituted or a non-aromatic heterocyclic radical optionally substituted; R2 represents H, alkyl or aryl optionally substituted; R3 represents H or $-(CH_2)_p-Z_3$, Z_3 representing in particular alkyl, cycloalkyl, bis-arylalkyl or di-arylalkyl, $-Y_1-(CH_2)_p$ -phenyl- $(X_1)_n$, carbocyclic or heterocyclic aryl optionally substituted, a non-aromatic heterocyclic radical optionally substituted, X_1 , every time it is present, being independently selected in particular among the radicals H, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , OH, NH_2 , CN, N_3 , $-OCF_3$, alkyl, alkoxy, $-S$ -alkyl, $-(CH_2)_p-NH_2$, $-(CH_2)_p-NH$ -alkyl, $-(CH_2)_p-N$ -dialkyl; Y_1 represents O, S, NH or is not present; R4 represents $-(CH_2)_p-Z_4$, Z_4 representing in particular amino, alkylamino, N,N-dialkylamino; R5 represents in particular H or alkyl; X represents O or S; p each time it is present is independently 0 or an integer ranging between 1 and 6; q each time it is present is independently an integer between 1 and 5; n represents 0 or 1; provided that when n represents 0, m represents 1, 2 or 3, and when n represents 1, m represents 0 or 1.

[Suite sur la page suivante]



NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé: Les composés de l'invention, destinés à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s), répondent à la formule générale (I) dans laquelle: R1 représente notamment un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué ou un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué; R2 représente H, alkyle ou aryle éventuellement substitué; R3 représente H ou $-(CH_2)_p-Z3$, Z3 représentant notamment alkyle, cycloalkyle, bis-arylalkyle ou di-arylalkyle, $-Y1-(CH_2)_p$ -phényl- $(X1)_m$, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, X1, à chaque fois qu'il intervient, étant indépendamment choisi notamment parmi les radicaux H, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , OH, NH_2 , CN, N_3 , $-OCF_3$, alkyle, alkoxy, -S-alkyle, $-(CH_2)_p-NH_2$, $-(CH_2)_p-NH$ -alkyle, $-(CH_2)_p-N$ -dialkyle; Y1 représente O, S, NH ou est absent; R4 représente $-(CH_2)_p-Z4$, Z4 représentant notamment amino, alkylamino, N,N-dialkylamino; R5 représente notamment H ou alkyle; X représente O ou S; p à chaque fois qu'il intervient est indépendamment 0 ou un entier de 1 à 6, q à chaque fois qu'il intervient est indépendamment un entier de 1 à 5, n représente 0 ou 1, étant entendu que lorsque n représente 0, m représente 1, 2 ou 3, et lorsque n représente 1, m représente 0 ou 1.

**Nouveaux dérivés d'hydantoïnes, de thiohydantoïnes, de
pyrimidinediones et de thioxopyrimidinones, leurs procédés de
préparation et leur application à titre de médicaments**

L'invention concerne les nouveaux dérivés d'hydantoïnes, de thiohydantoïnes, de pyrimidinediones et de thioxopyrimidinones de formule générale (I) représentée plus loin, leurs procédés de préparation et leur utilisation en tant que médicaments. Ces composés ont une bonne affinité avec certains sous-types de récepteurs de la somatostatine et présentent donc d'intéressantes propriétés pharmacologiques. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits composés et leur utilisation pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

- 10 La somatostatine (SST) est un tétradécapeptide cyclique qui a été isolé pour la première fois de l'hypothalamus en tant que substance inhibitrice de l'hormone de croissance (Brazeau P. et al., *Science* 1973, 179, 77-79). Elle intervient également en tant que neurotransmetteur dans le cerveau (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, 67, 777-790 ; Reisine et al., *Endocrinology* 1995, 16, 427-442). Le clonage moléculaire a permis de
- 15 montrer que la bioactivité de la somatostatine dépend directement d'une famille de cinq récepteurs liés à la membrane.

L'hétérogénéité des fonctions biologiques de la somatostatine a conduit à des études pour essayer d'identifier les relations structure-activité des analogues peptidiques sur les récepteurs de la somatostatine, ce qui a amené la découverte de 5 sous-types de

20 récepteurs (Yamada et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 251-255, 1992 ; Raynor, K. et al, *Mol. Pharmacol.*, 44, 385-392, 1993). Les rôles fonctionnels de ces récepteurs sont actuellement activement étudiés. Les affinités avec les différents sous-types de récepteurs de la somatostatine ont été associés au traitement des désordres / maladies suivants. L'activation des sous-types 2 et 5 a été associée à la suppression de l'hormone

25 de croissance (GH) et plus particulièrement à celle des adénomes sécrétant GH (acromégalie) et de ceux sécrétant l'hormone TSH. L'activation du sous-type 2 mais pas du sous-type 5 a été associée au traitement des adénomes sécrétant la prolactine.

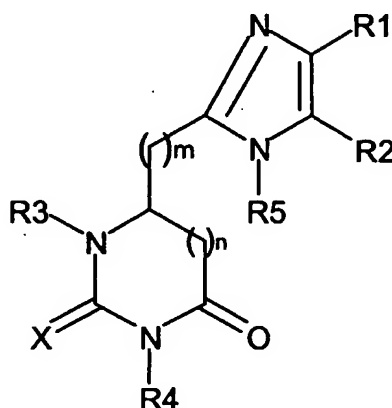
D'autres indications associées avec l'activation des sous-types de récepteurs de la somatostatine sont la resténose, l'inhibition de la sécrétion d'insuline et/ou de glucagon et en particulier le diabète mellitus, l'hyperlipidémie, l'insensibilité à l'insuline, le Syndrome X, l'angiopathie, la rétinopathie proliférative, le phénomène de Dawn et la
5 néphropathie; l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et en particulier les ulcères peptiques, les fistules entérocutanées et pancréaticocutanées, le syndrome du colon irritable, le syndrome de Dumping, le syndrome des diarrhées aqueuses, les diarrhées reliées au SIDA, les diarrhées induites par la chimiothérapie, la pancréatite aiguë ou chronique et les tumeurs gastrointestinales sécrétrices; le traitement du cancer comme
10 les hépatomes; l'inhibition de l'angiogénèse, le traitement des désordres inflammatoires comme l'arthrite; le rejet chronique des allogreffes; l'angioplastie; la prévention des saignements des vaisseaux greffés et des saignements gastrointestinaux. Les agonistes de la somatostatine peuvent aussi être utilisés pour diminuer le poids d'un patient.

Parmi les désordres pathologiques associés à la somatostatine (Moreau J.P. et al., *Life Sciences*, 1987, 40, 419 ; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105), on peut donc citer par exemple : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les
20 tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les
25 diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénal, la
30 maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la
35 fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et d'autres domaines thérapeutiques comme, par exemple, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les accès de

panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'obésité et retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis ainsi que la maladie d'Alzheimer. On peut également citer l'ostéoporose.

La déposante a trouvé que les composés de formule générale (I) décrits ci-après présentaient une affinité et une sélectivité pour les récepteurs de la somatostatine. Comme la somatostatine et ses analogues peptidiques ont souvent une mauvaise biodisponibilité par voie orale et une faible sélectivité (Robinson, C., *Drugs of the Future*, 1994, 19, 992; Reubi, J.C. et al., *TIPS*, 1995, 16, 110), lesdits composés, agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine, peuvent être avantageusement utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). De manière préférentielle, lesdits composés peuvent être utilisés pour le traitement de l'acromégalie, des adénomes hypophysaires ou des tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

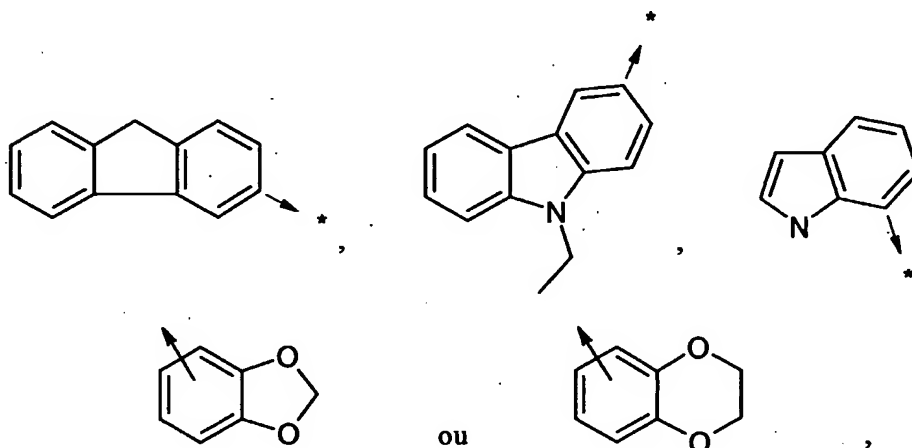
R1 représente un radical (C_1-C_{12}) alkyle, $-(C_0-C_6)$ alkyl-C(O)-O-Z1, $-(C_0-C_6)$ alkyl-C(O)-NH-(CH₂)_p-Z2 ou aryle éventuellement substitué,
Z1 représente H, un radical alkyle (C_1-C_6) , $-(CH_2)_p$ -aryle;

Z2 représente un radical amino, (C₁-C₁₂)alkylamino, (C₃-C₈)cycloalkylamino, N,N-di-(C₁-C₁₂)alkylamino, -NH-C(O)-O-(CH₂)_p-phényle, -NH-C(O)-O-(CH₂)_p-(C₁-C₆)alkyle, un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué ou un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué ;

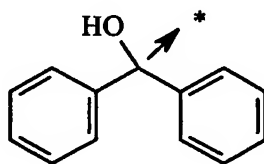
R2 représente H, (C₁-C₁₂)alkyle ou aryle éventuellement substitué;

R3 représente H ou (CH₂)_p-Z3;

Z3 représente (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkényle, (C₃-C₈)cycloalkyle, -Y1-(CH₂)_p-phényl-(X1)_n, -S-(C₁-C₁₂)alkyle, -S-(C₁-C₁₂)alkyl-S-S-(C₁-C₁₂)alkyle, un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, et notamment l'un des radicaux représentés ci-dessous



un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, un radical bis-arylalkyle ou di-arylalkyle ou encore le radical

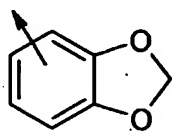


Y1 représente O, S, NH ou est absent;

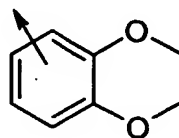
R4 représente -(CH₂)_p-Z4 ;

Z4 représente amino, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₁-C₁₂)alkylamino, N,N-di-(C₁-C₁₂)alkylamino, amino(C₃-C₆)cycloalkyle, amino(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, aminoaryle carbocyclique ou hétérocyclique, (C₁-C₁₂)alkoxy, (C₁-C₁₂)alkényle, -N-C(O)O(C₁-C₆)alkyle, un radical

aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, *bis*-arylalkyle, di-arylalkyle ou l'un des radicaux représentés ci-dessous



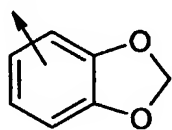
ou



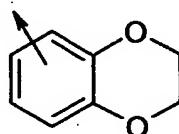
- 5 ou encore Z4 représente un radical N(R6)(R7) dans lequel R6 et R7 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment ensemble un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

R5 représente H, $-(CH_2)_p-C(O)-(CH_2)_p-Z5$, $-(CH_2)_p-Z5$, $-(CH_2)_p-OZ5$ ou $-(C_0-C_6)alkyl-C(O)-NH-(CH_2)_p-Z5$,

- Z5 représentant un radical éventuellement substitué choisi parmi le groupe constitué des radicaux $-(C_1-C_{12})alkyle$, benzo[b]thiophène, phényle, naphthyle, benzo[b]furannyle, thiophène, isoxazolyle, indolyle, et



ou



- étant entendu qu'un radical éventuellement substitué ou un phényle éventuellement substitué est éventuellement substitué par un ou plus d'un substituant, chacun de préférence choisi indépendamment parmi le groupe constitué des radicaux Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, $(C_1-C_{12})alkyle$, $(C_1-C_{12})alkoxy$, $-(CH_2)_p$ -phényl-(X1)_q, -NH-CO-(C₁-C₆)alkyle, -NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, -S-phényl-(X1)_q, -O-(CH₂)_p-phényl-(X1)_q, $-(CH_2)_p-C(O)-O-(C_1-C_6)alkyle$, $-(CH_2)_p-C(O)-(C_1-C_6)alkyle$, -O-(CH₂)_p-NH₂, $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6)alkyle$, -O-(CH₂)_p-N-di-((C₁-C₆)alkyl) et $-(C_0-C_{12})alkyl-(X1)_q$;

- X1, à chaque fois qu'il intervient, est indépendamment choisi parmi le groupe constitué des radicaux H, Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, $(C_1-C_{12})alkyle$, $(C_1-C_{12})alkoxy$, -S-(C₁-C₆)alkyle, $-(CH_2)_p$ -amino, $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6)alkyle$, $-(CH_2)_p-N-di-((C_1-C_6)alkyle)$, $-(CH_2)_p$ -phényle et $-(CH_2)_p-NH-(C_3-C_6)cycloalkyle$;

p à chaque fois qu'il intervient est indépendamment 0 ou un entier de 1 à 6 ;

q à chaque fois qu'il intervient est indépendamment un entier de 1 à 5.

X représente O ou S ;

n représente 0 ou 1; et enfin

lorsque n représente 0, m représente 1, 2 ou 3, et lorsque n représente 1, m représente 0 ou 1.

5 Selon une variante préférée de l'invention, les composés de formule générale (I) seront tels que R5 représente H.

10 Les composés de formule générale (I) peuvent le cas échéant comporter plus d'un centre asymétrique. Dans cette éventualité, les diastéréomères ou tout mélange de diastéréomères sont également compris dans l'invention. Par exemple, lorsque les composés de formule générale (I) posséderont deux centres asymétriques, l'invention comprendra les composés de formule générale (I) de configurations "R,S", "S,R", "R,R" et "S,S", ainsi qu'un mélange dans des proportions quelconques de ces derniers.

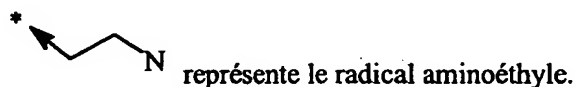
15 Dans la présente invention, les radicaux alkyle peuvent être linéaires ou ramifiés. Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison). Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte au moins un hétéroatome (O, N ou S). Par aryle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système carbocyclique comprenant au moins un cycle aromatique. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène. Par radical hétérocyclique non aromatique, on entend un système hétérocyclique ne comprenant aucun cycle aromatique, l'un au moins des cycles composant ledit système comportant au moins un hétéroatome (O, N ou S)

30 Par radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkylamino, alkényle, alkynyle et aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkylamino, alkényle, alkynyle et aralkyle dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

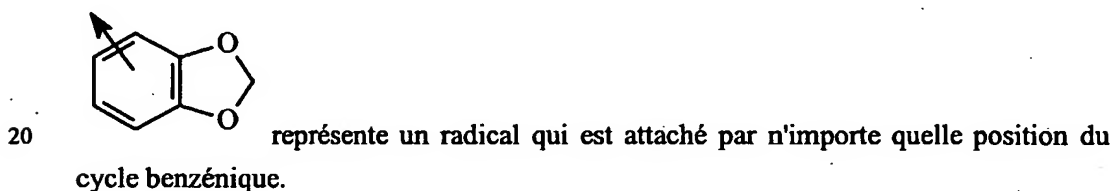
Par radical N,N-di-(C₁-C₁₂)alkylamino, on entend un radical dialkylamino dont les deux radicaux alkyle substituant l'atome d'azote peuvent compter indépendamment de 1 à 12 atomes de carbone.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier
 5 les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par cycloalkyle, on entend en particulier les radicaux cyclopropanyle, cyclobutanyle, cyclopentanyle, cyclohexyle et cycloheptanyle. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend notamment les radicaux phényle, naphtyle, pyridinyle, furannyle, pyrrolyle,
 10 thiophényle, thiazolyle, indanyle, indolyle, imidazolyle, benzofurannyle, benzothiophényle, phthalimidyle. Par aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend notamment les radicaux benzyle, phényléthyle, phénylpropyle, phénylbutyle, indolylalkyle, phthalimidoalkyle.

Lorsqu'il émane une flèche d'une structure chimique, ladite flèche indique le point
 15 d'attache. Par exemple :



Lorsqu'une flèche est dessinée à travers un groupe bi- ou tricyclique, ladite flèche indique que ledit groupe bi- ou tricyclique peut être attaché par n'importe lequel des points d'attache disponibles sur n'importe quel cycle aromatique dudit groupe. Par exemple :

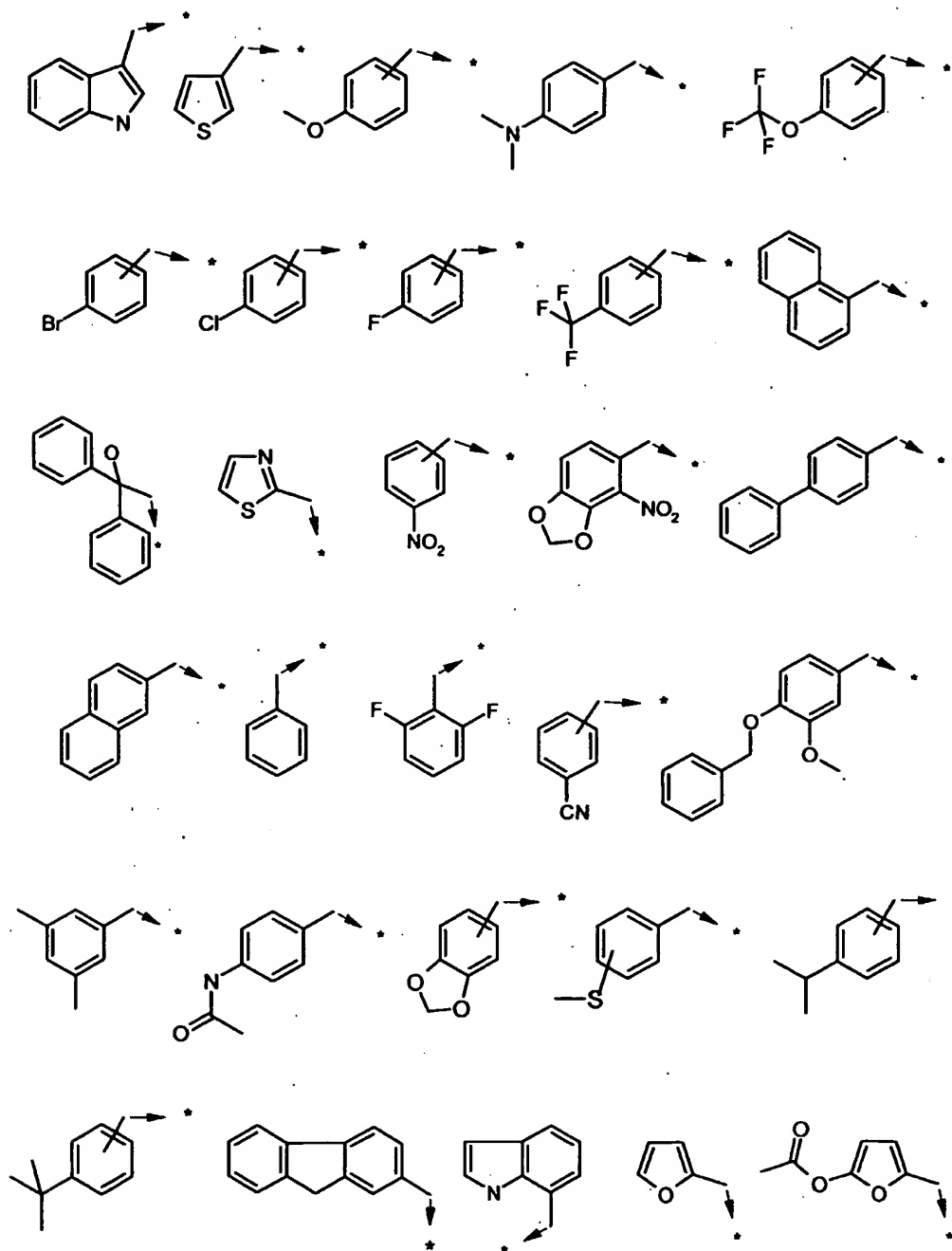


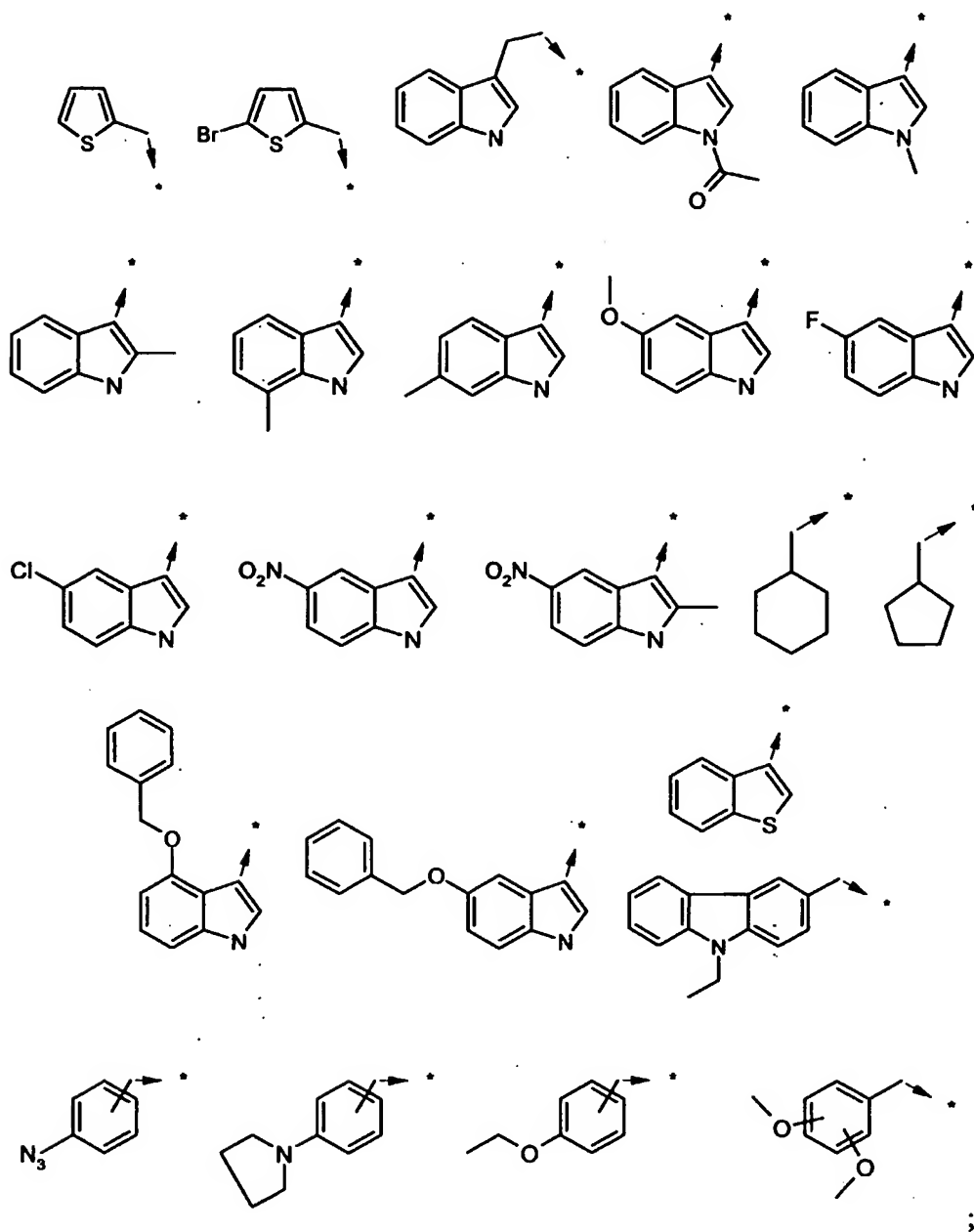
En particulier, les composés de formule générale (I) selon l'invention pourront être choisis tels que :

R1 représente un radical aryle éventuellement substitué ;

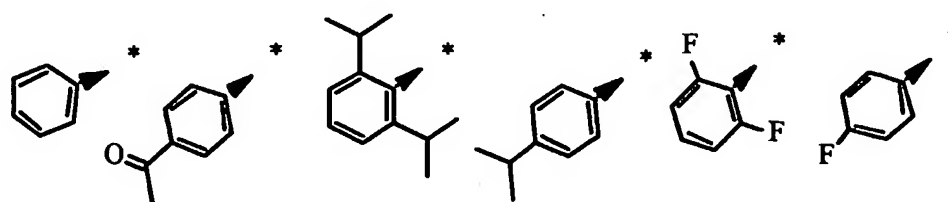
25 R2 représente H ou un radical alkyle ;

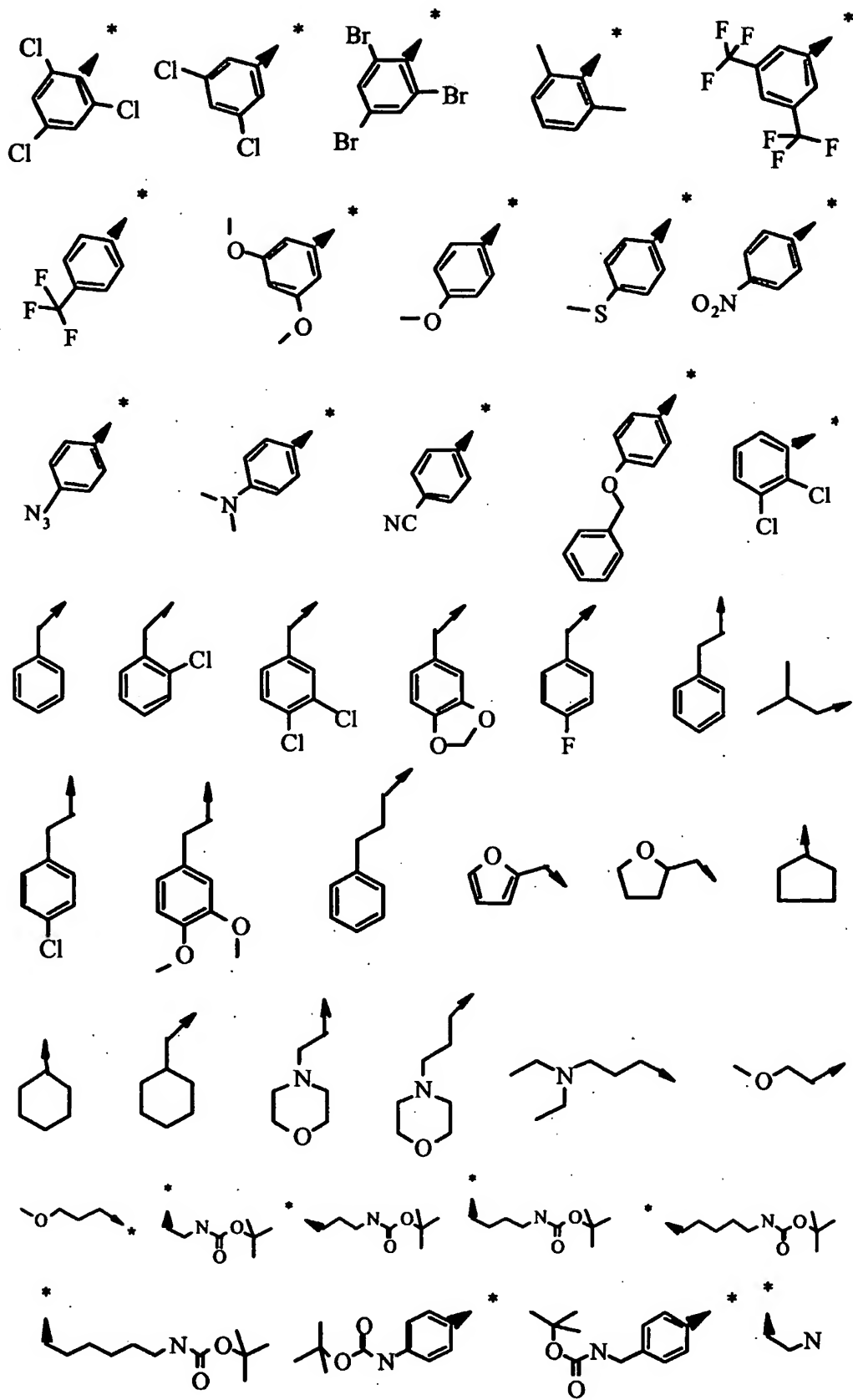
R3 représente l'un des radicaux ci-après :

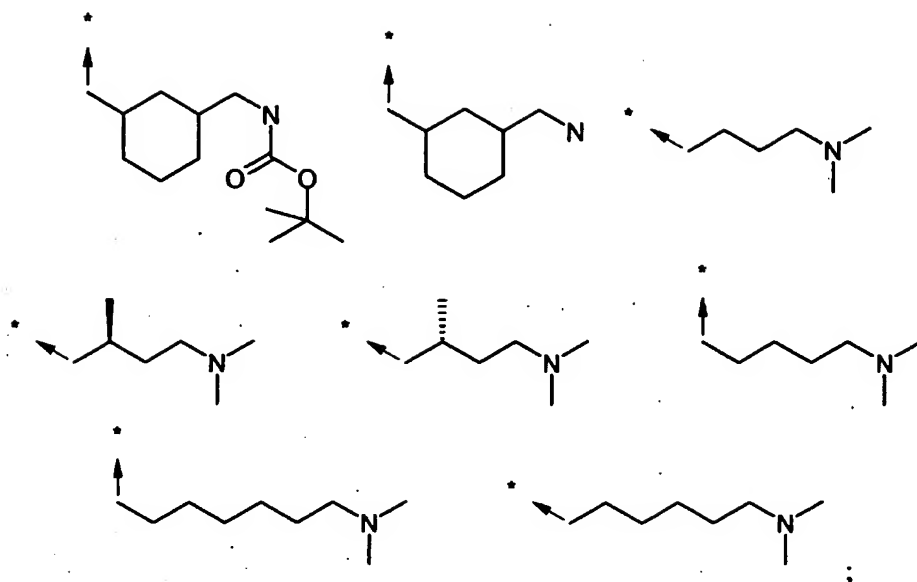




R4 représente l'un des radicaux ci-après :







R5 représente H ou un radical alkyle.

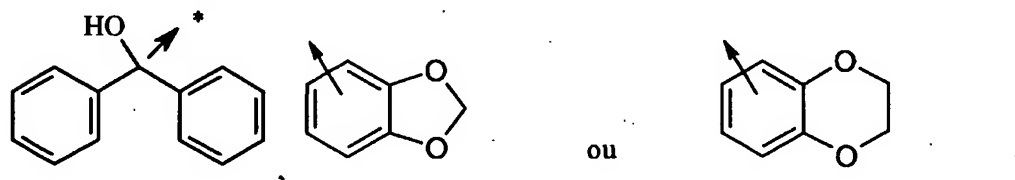
De préférence, les composés de formule générale (I) seront tels que :

R1 représente le radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy ou nitro ;

5 R2 et R5 représentent H ou alkyle ;

R3 représente H ou (CH₂)_p-Z3;

10 Z3 représente (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, Y1-(CH₂)_p-phényl-(X1)_n, un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, bis-arylalkyle, di-arylalkyle ou l'un des radicaux représentés ci-dessous

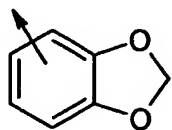


Y1 représente O, S, NH ou est absent;

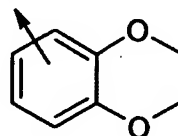
R4 représente (CH₂)_p-Z4 ;

15 Z4 représente amino, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₁-C₁₂)alkylamino, N,N-di-(C₁-C₁₂)alkylamino, amino(C₃-C₆)cycloalkyle, amino(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, aminoaryle carbocyclique ou hétérocyclique, un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement

substitué, un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, bis-arylalkyle, di-arylalkyle ou l'un des radicaux représentés ci-dessous



ou



;

étant entendu qu'un radical éventuellement substitué ou un phényle éventuellement substitué est éventuellement substitué par un ou plus d'un substituant, chacun de préférence choisi indépendamment parmi le groupe constitué des radicaux Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy, -(CH₂)_p-phényl-(X1)_q, -NH-CO-(C₁-C₆)alkyle, -NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, -S-phényl-(X1)_q, -O-(CH₂)_p-phényl-(X1)_q,
 10 -(CH₂)_p-C(O)-O-(C₁-C₆)alkyle, -(CH₂)_p-C(O)-(C₁-C₆)alkyle, -O-(CH₂)_p-NH₂,
 -O-(CH₂)_p-NH-(C₁-C₆)alkyle, -O-(CH₂)_p-N-di-((C₁-C₆)alkyl) et
 -((C₀-C₁₂))alkyl-(X1)_q;

X1, à chaque fois qu'il intervient, est indépendamment choisi parmi le groupe constitué des radicaux H, Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy, -S-(C₁-C₆)alkyle, -(CH₂)_p-amino, -(CH₂)_p-NH-(C₁-C₆)alkyle, -(CH₂)_p-N-di-((C₁-C₆)alkyl), -(CH₂)_p-phényle et -(CH₂)_p-NH-(C₃-C₆)cycloalkyle ;
 15

p à chaque fois qu'il intervient est indépendamment 0 ou un entier de 1 à 6 ;

q à chaque fois qu'il intervient est indépendamment un entier de 1 à 5 ;

X représente O ou S ;

20 n représente 0 ou 1 ; et enfin

lorsque n représente 0, m représente 1, 2 ou 3, et lorsque n représente 1, m représente 0 ou 1.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) seront tels que :

R1 représente le radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy ou nitro ;
 25

R2 et R5 représentent H ou alkyle ;

R3 représente (CH₂)_p-Z3,

Z3 représentant un radical (C₃-C₈)cycloalkyle ou un radical éventuellement substitué choisi parmi les radicaux phényle, naphthyle, furannyle, thiophène, indolyle, pyrrolyle et benzothiophène ;

R4 représente (CH₂)_p-Z4 ;

- 5 Z4 représentant amino, (C₁-C₁₂)alkylamino, N,N-di-(C₁-C₁₂)alkylamino ou amino(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle ;

X représente S ;

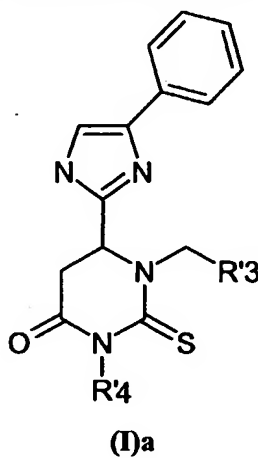
p à chaque fois qu'il intervient est indépendamment 0 ou un entier de 1 à 6 ;

m représente 0, 1 ou 2 ; et enfin

- 10 n représente 0 ou 1.

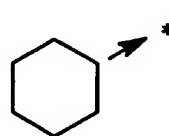
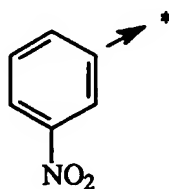
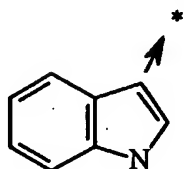
Encore plus préférentiellement, les composés de la présente invention seront des composés :

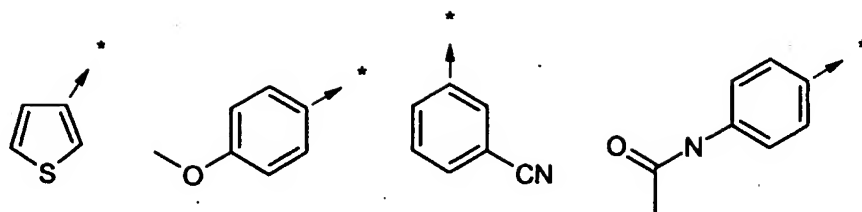
- de sous-formule générale (I)a représentée ci-dessous :



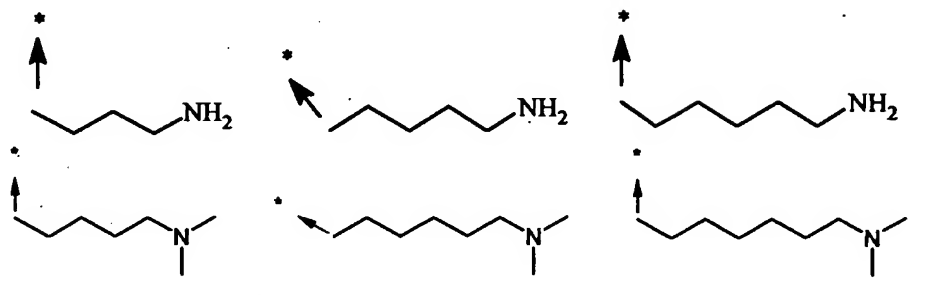
dans laquelle :

- 15 R'3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

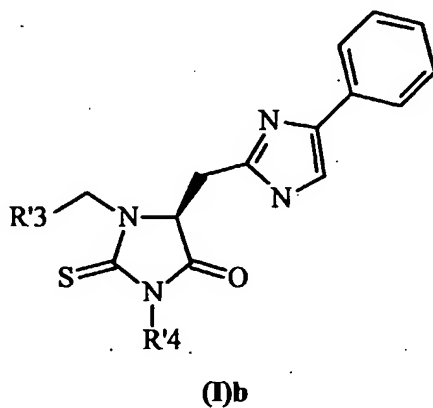




et R'4 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

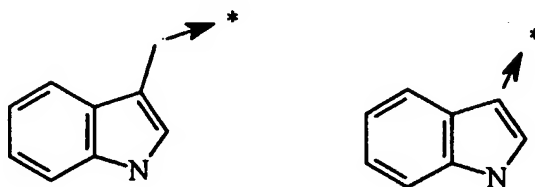


- de sous-formule générale (I)b représentée ci-dessous :

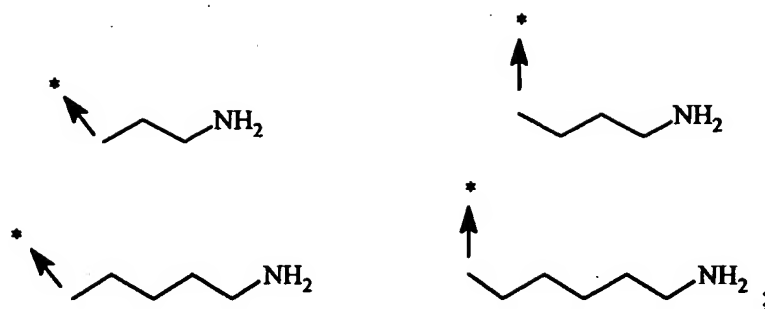


dans laquelle :

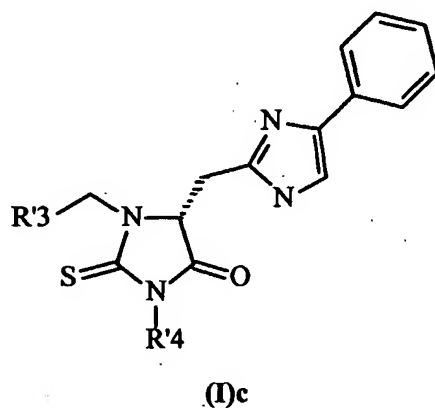
R'3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



5 et R'4 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

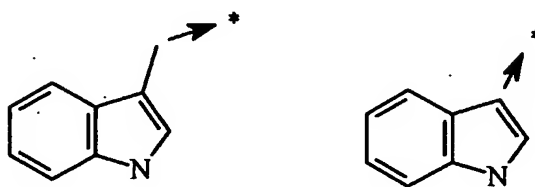


- de sous-formule générale (I)c représentée ci-dessous :

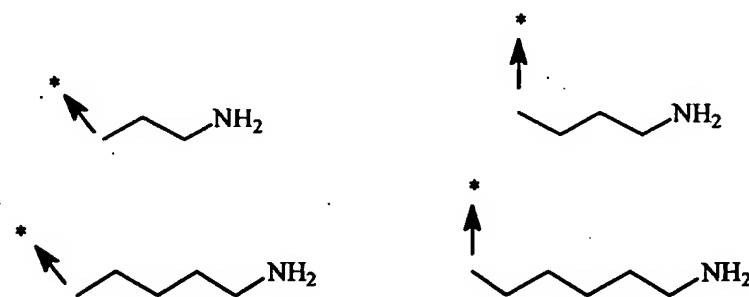


dans laquelle :

R'3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

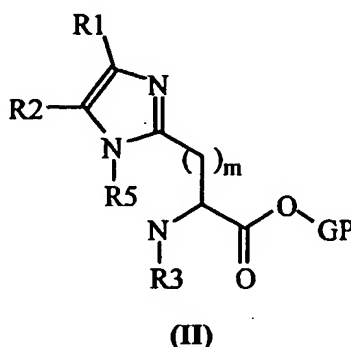


et R'4 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



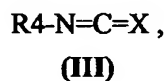
L'invention concerne de plus des procédés de préparation des composés de formule générale (I) décrits précédemment (applicables également aux composés correspondants de sous-formules générale (I)a, (I)b et (I)c).

- 5 Les composés de formule générale (I) décrite précédemment pour lesquels n représente 0 et X représente O ou S peuvent être préparés par réaction dans un solvant aprotique du composé de formule générale (II) représentée ci-dessous



dans laquelle m, R1, R2, R3 et R5 ont la même signification que dans la formule générale (I), et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy,

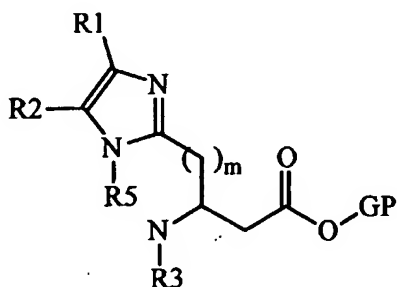
- 10 avec un isocyanate ou isothiocyanate de formule générale (III)



dans laquelle R4 et X ont la même signification que dans la formule générale (I),

de préférence en présence d'une base tertiaire pendant une durée d'environ 1 à 24 heures et à une température de préférence comprise entre 20 et 60 °C.

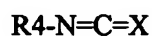
- 15 Les composés de formule générale (I) décrite précédemment pour lesquels n représente 1 et X représente O ou S peuvent être préparés par réaction dans un solvant aprotique du composé de formule générale (IV) représentée ci-dessous



(IV)

dans laquelle m, R1, R2, R3 et R5 ont la même signification que dans la formule générale (I), et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy,

avec un isocyanate ou isothiocyanate de formule générale (III)



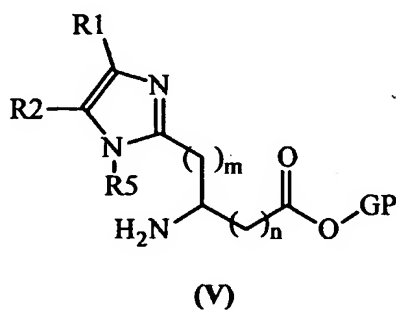
(III)

5 dans laquelle R4 et X ont la même signification que dans la formule générale (I),

de préférence en présence d'une base tertiaire pendant une durée d'environ 1 à 48 heures et à une température de préférence comprise entre 20 et 70 °C.

Pour les procédés ci-dessus, le solvant aprotique est de préférence polaire et pourra en particulier être le THF ou le dichlorométhane. La base tertiaire sera par exemple la triéthylamine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine.

L'invention offre de plus de nouveaux intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation des composés de formule générale (I). Ces composés, précurseurs des composés de formule générale (II) et (IV), répondent à la formule générale (V) :



dans laquelle

15 R1, R2, R5, m et n ont la même signification que dans la formule générale (I) ;

et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy.

Les composés suivants répondant à la formule générale (V) sont des intermédiaires préférés :

20 - (2*S*)-2-amino-3-[(4-phényl)-1*H*-imidazol-2-yl]propanoate de benzyle ;

- (2R)-2-amino-3-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]propanoate de benzyle ;
- (2S)-2-amino-4-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]butanoate de benzyle ;
- (2R)-2-amino-4-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]butanoate de benzyle ;
- (3R)-3-amino-4-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]propanoate de benzyle ;
- 5 - (3S)-3-amino-4-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]propanoate de benzyle .

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formules générales (I), (I)a, (I)b et (I)c décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et leur utilisation pour la
10 préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

En particulier, les composés de formules générales (I), (I)a, (I)b et (I)c décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies
15 choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, le syndrome X, le phénomène de Dawn, l'angiopathie,
20 l'angioplastie, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéro-pancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, les ulcères, le reflux gastro-œsophagien, le reflux gastro-duodénal, la pancréatite, les
25 fistules entéro-cutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les diarrhées induites par la chimiothérapie, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies
30 des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastro-duodénal, le saignement des vaisseaux greffés, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus
35 particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi

que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et, dans d'autres domaines thérapeutiques, les céphalées y compris les
5 céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les désordres inflammatoires comme l'arthrite, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'hyperlipidémie, l'obésité et le retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la
10 maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis, le rejet chronique des allogreffes ainsi que la maladie d'Alzheimer et enfin l'ostéoporose.

De préférence, les composés de formules générales (I), (I)a, (I)b et (I)c décrits
15 précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour la préparation d'un médicament destinés à traiter les états pathologiques ou les maladies choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux.

20 Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils
25 sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1 (1977).

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires.
30 Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi
35 se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple,

- l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau. Les suspensions comprendront en particulier les suspensions de microparticules à libération prolongée chargées en principe actif (notamment des microparticules en polylactide-co-glycolide ou PLGA -
- 5 cf. par exemple les brevets US 3,773,919, EP 52 510 ou EP 58 481 ou la demande de brevet PCT WO 98/47489), lesquelles permettent l'administration d'une dose journalière déterminée sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

- 10 La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Les composés de la présente invention sont préparés selon les procédures suivantes.

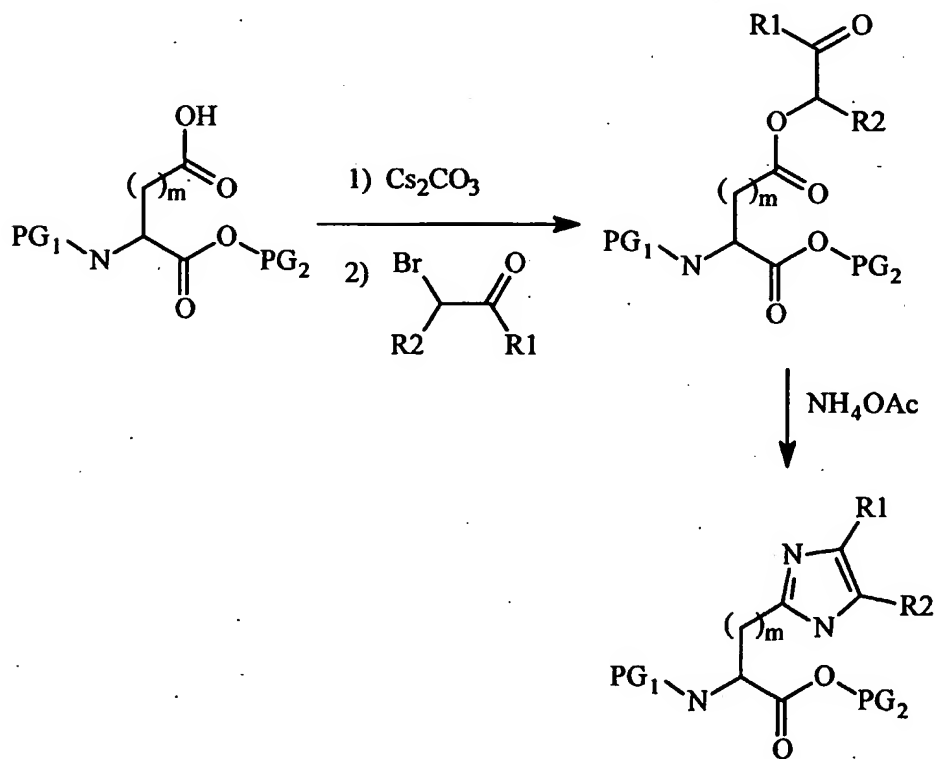
PREPARATION DES COMPOSES DE L'INVENTION

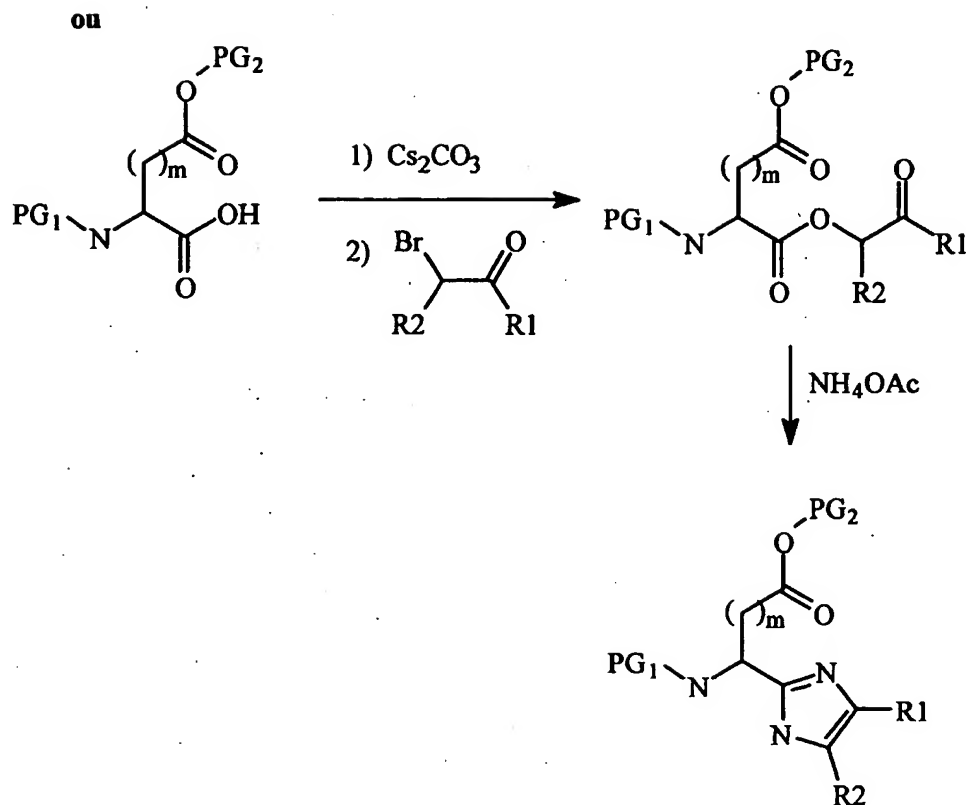
PREPARATION DE DERIVES IMIDAZOLYLE

Procédure générale :

i) Cyclisation pour obtenir le groupe imidazole :

Un aminoacide est converti en son sel de césium en utilisant du carbonate de césium dans un solvant polaire comme un mélange DMF/H₂O (1:1) ou EtOH/H₂O (1:1). Un ester est alors obtenu en utilisant une bromocétone appropriée dans un solvant polaire aprotique comme du DMF anhydre. Le bromure de césium formé est éliminé par filtration et de l'acétate d'ammonium est ajouté dans un solvant aprotique ayant une température d'ébullition élevée comme le xylène ou le toluène ou dans un solvant protique acide comme l'acide acétique. Le mélange est maintenu à reflux en utilisant un piège Dean-Stark pendant une demi-heure à une heure. Dans le schéma immédiatement ci-dessous, PG1 est un groupe protecteur, de préférence un carbamate, comme t-Boc ou benzyl carbamate, et PG2 est également un groupe protecteur, de préférence un groupe benzyle.



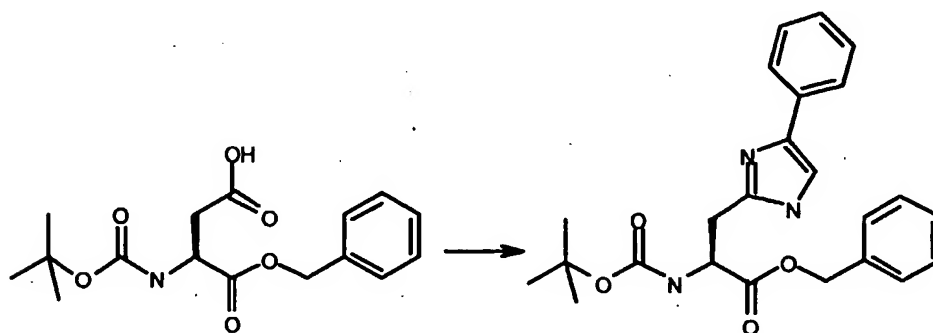


ii) *N*-substitution sur le groupe imidazole :

Le cas échéant, pour les composés de formule générale (I) pour lesquels R5 ne représente pas H, la N-substitution sur le groupe imidazole est réalisée par la réaction décrite ci-après.

- 5 Une solution de l'intermédiaire obtenu à l'étape précédente, un agent alkylant tel qu'une α -bromocétone, un α -bromoester, d'un bromure d'alkyle ou d'aryle, en présence d'une base organique ou inorganique (éventuellement supportée sur une résine telle qu'une résine polystyrène), dans un solvant aprotique tel que le THF, l'acétonitrile ou le DMF, est chauffée à une température de 20 à 80 °C pendant une durée de 2 à 48 heures.

Préparation du (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)propanoate de benzyle



5

Une solution de Boc-L-Asp-OBn (12 g ; 37,1 mmol) et de carbonate de césium (6,05 g ; 0,5 éq.) dans EtOH/H₂O (1:1, 7 ml) est agitée pendant environ 30 minutes à environ 20 °C, puis concentrée sous pression réduite à environ 40 °C.

- 10 25 ml d'une solution de 2-bromoacétophénone (7,38 g ; 1 éq.) dans du DMF sec sont ajoutés au sel résultant dissous dans 130 ml de DMF sec. Le mélange est agité pendant environ 1 h à environ 20 °C sous atmosphère d'argon puis concentré sous pression réduite. De l'acétate d'éthyle est ajouté (100 ml) et le mélange filtré, CsBr étant lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite.

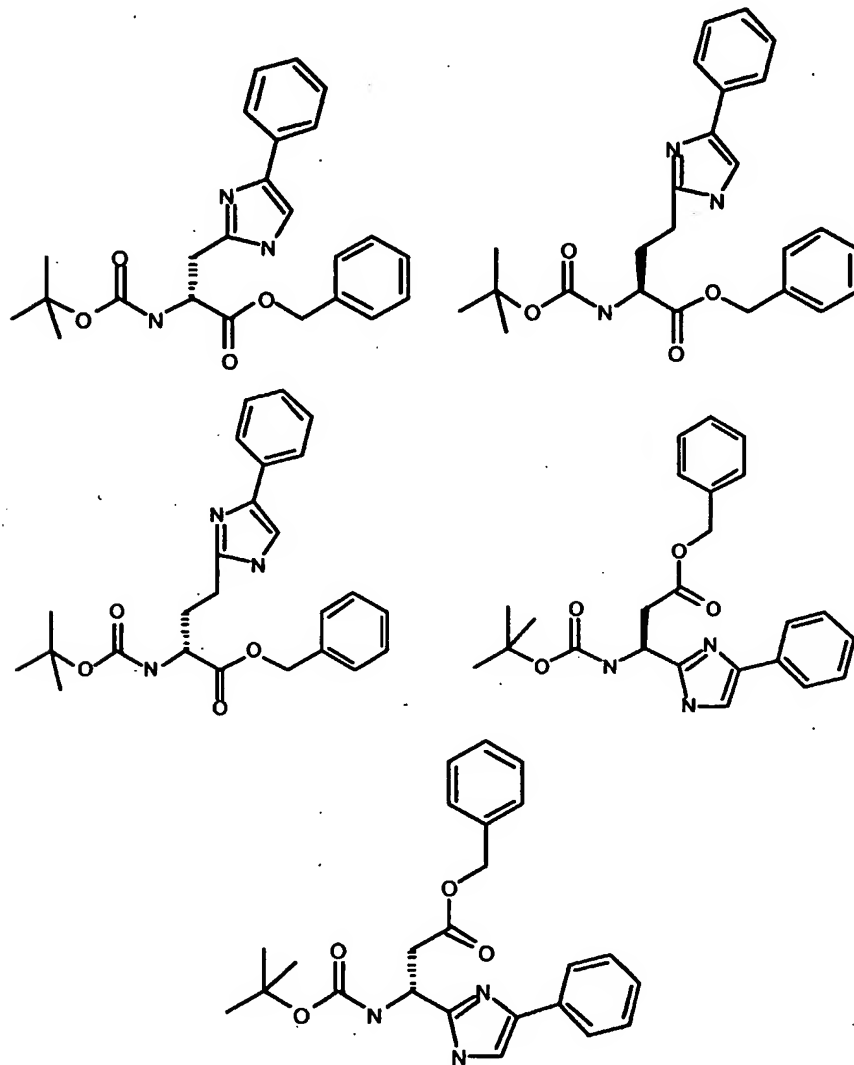
- 15 Une solution du résidu obtenu et d'acétate d'ammonium (58 g ; 20 éq.) dans du xylène (280 ml) est maintenue à reflux pendant environ une demi-heure à environ 140 °C. L'excédent de NH₄OAc et d'eau est éliminé grâce à un piège Dean-Stark. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM ; éluant : acétate d'éthyle / heptane 1:1). Le mélange est alors ramené à environ 20 °C puis lavé
20 successivement avec de l'eau, une solution saturée en NaHCO₃ solution jusqu'à obtention d'un pH basique puis avec de la saumure jusqu'à pH neutre. La phase organique est alors séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite.

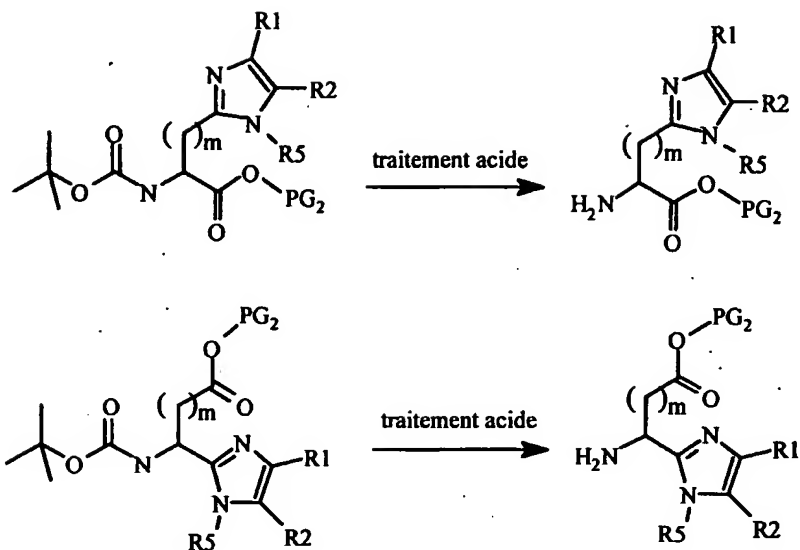
La purification du résidu résultant par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane 1:1) donne le composé attendu (8,2 g ; 52 %).

- 25 RMN (¹H, 400 MHz, CDCl₃) : 7,64-7,14 (m, 11H, H arom) ; 5,95 (d, 1H, NHBoc) ; 5,21-5,13 (AB, 2H, OCH₂Ph, J_{AB} = 12Hz) ; 4,73 (m, 1H, CH) ; 3,30 (m, 2H, CH₂) ; 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃C).

SM/CL : MM calculée = 421,2 ; m/z = 422,2 (M+H).

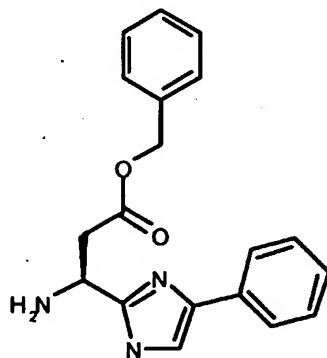
Les composés suivants sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour le (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)propanoate de benzyle :



Etape de déprotection

Procédure générale : les dérivés imidazole protégés par N-Boc sont traités avec un acide organique ou inorganique comme l'acide trifluoroacétique ou le chlorure d'hydrogène (aqueux ou sous forme gazeuse) dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle à une température comprise entre 0 °C et 25 °C pendant 0,5 à 5 heures.

Préparation du dichlorhydrate de (3S)-3-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-3-amino-propanoate de benzyle



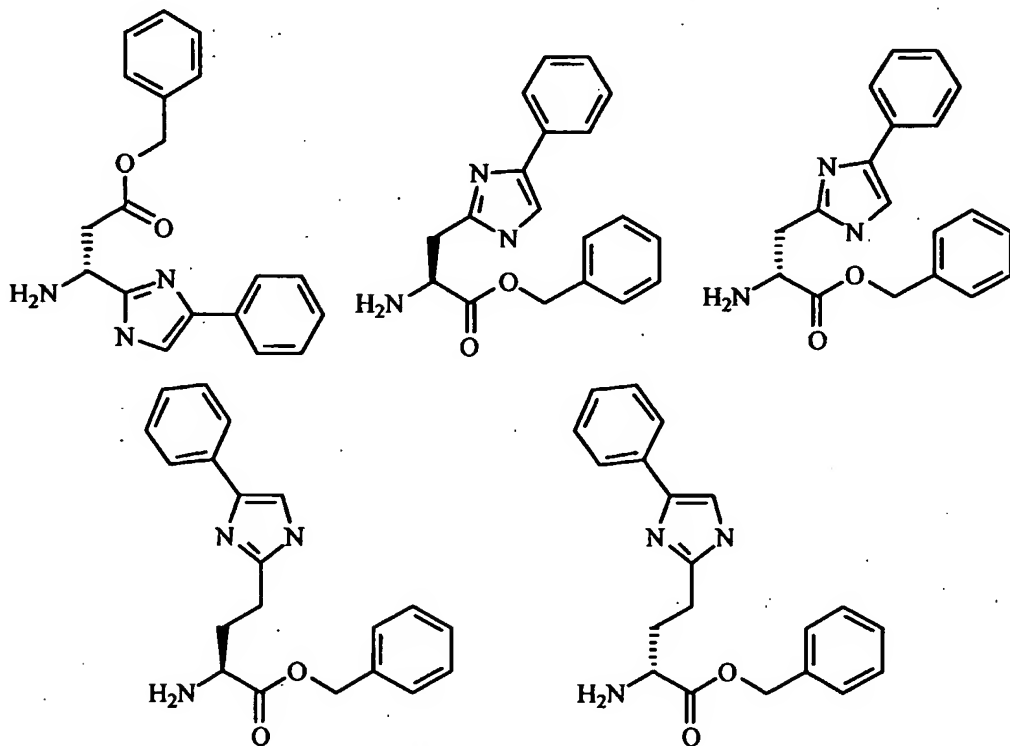
Une solution de (3S)-3-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanoate de benzyle (5 g) dans de l'acétate d'éthyle (120 ml) à 0 °C est traversée par un flux de HCl sec jusqu'à ce que la CCM (éluant : acétate d'éthyle 100%) montre une

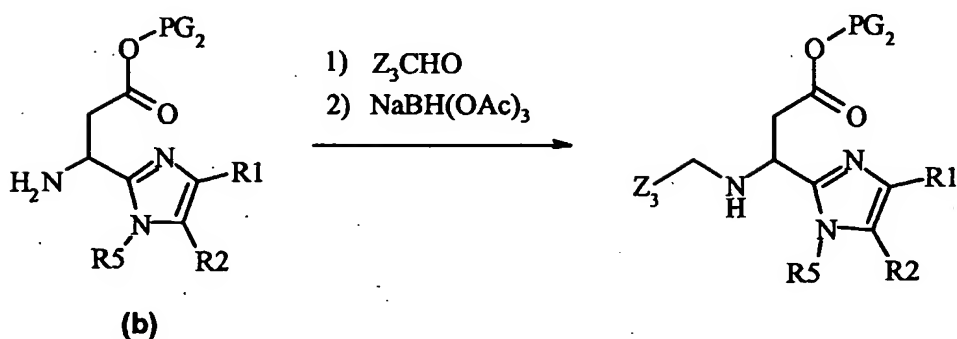
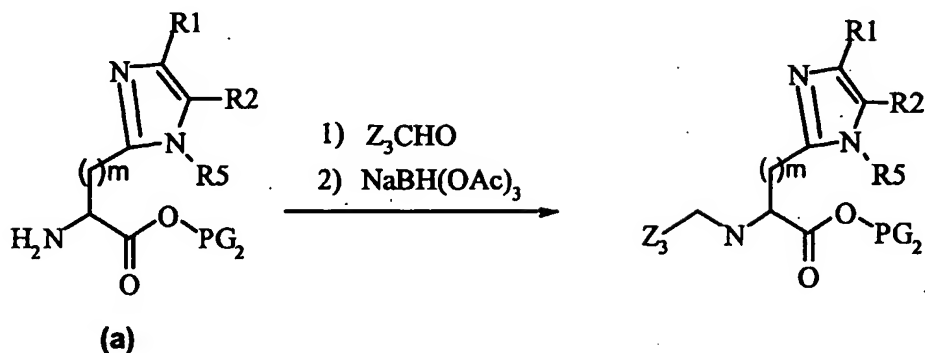
disparition complète du composé de départ. Le mélange résultant est alors évaporé sous pression réduite. Du diéthyléther est ajouté au solide obtenu et le mélange est filtré. Le chlorhydrate est lavé plusieurs fois avec du dichlorométhane puis du diéthyléther et séché sous pression réduite pour donner 4,6 g du composé attendu (98 % de rendement).

- 5 RMN (^1H , 400 MHz, DMSO-d₆) : 9,21 (s large, 2H, NH) ; 8,03-7,28 (m, H arom, 11H) ; 5,10 (s, 1H, OCH₂Ph) ; 5,04 (m, 1H, CH) ; 3,61 (dd, 1H, CH₂, 3J = 9 Hz, 2J = 17,0 Hz) ; 3,39 (dd, 1H, CH₂', 3J = 5,5 Hz, 2J = 17,0 Hz).

SM/CL : MM calculée = 321,2 ; m/z = 322,1 (M+H).

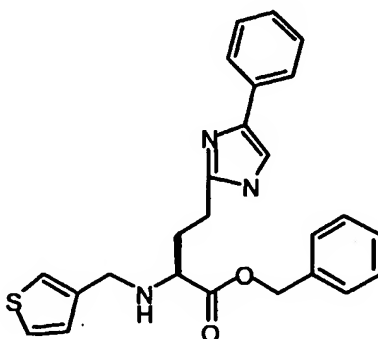
- 10 Les composés suivants sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour le dichlorhydrate de (3S)-3-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-3-amino-propanoate de benzyle.



REACTION DE N-ALKYLATION

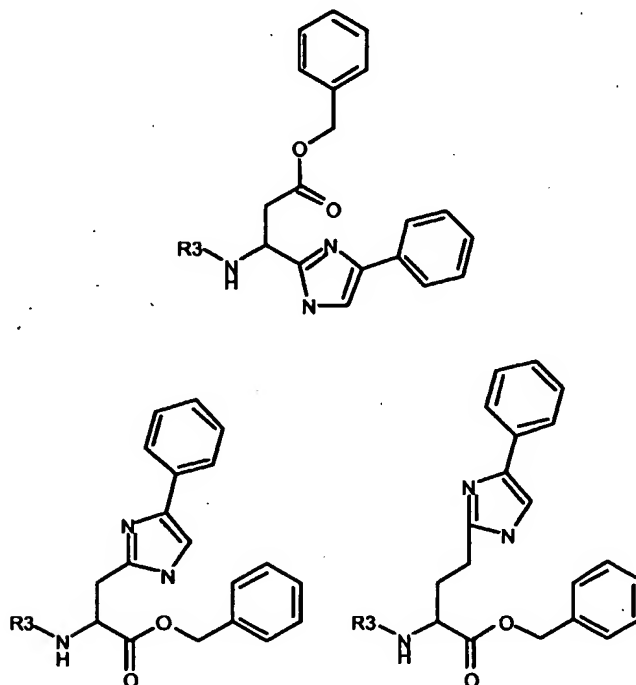
Procédure générale : Une amine libre de formule (a) ou (b) est traitée avec un aldéhyde dans un solvant protique ou aprotique, de préférence du dichlorométhane ou du tétrahydrofurane, pendant une durée de 1 à 15 heures à 20-50 °C. L'imine résultante est ensuite réduite grâce à un agent réducteur, de préférence du sodium triacétoxyborohydrure de sodium ou du cyanoborohydrure de sodium avec ou sans la présence d'un acide comme l'acide acétique, à une température comprise entre 20 et 50 °C pendant une durée de 0,2 à 5 heures. Le composé *N*-alkylé est isolé par addition d'eau et extraction suivie d'une chromatographie éclair sur gel de silice ou par cristallisation.

Préparation du (2S)-4-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-2-[(3-thiénylméthyl)amino]butanoate de benzyle

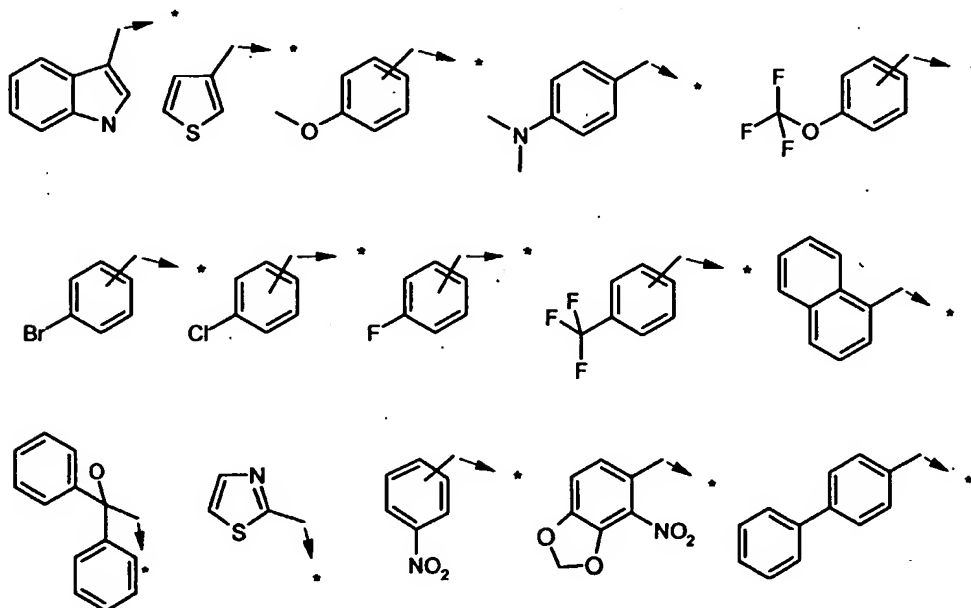


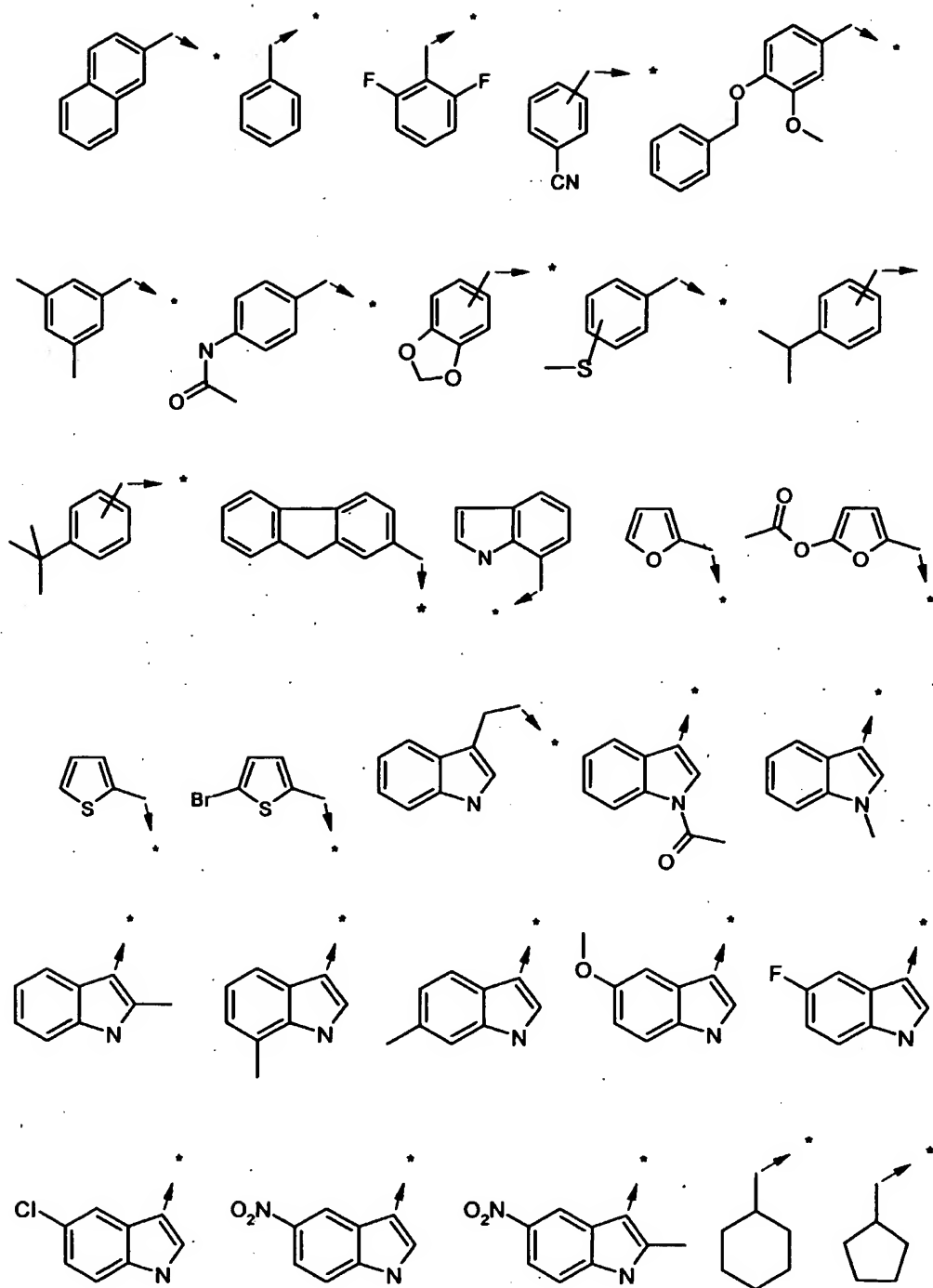
- A une solution de (2S)-2-amino-4-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)butanoate de benzyle sous forme de base libre (3,6 g ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (ci-après THF, 40 ml) est ajouté du thiophène-3-carboxaldéhyde (1 ml ; 1 éq.). Le mélange est agité pendant 15 heures à environ 20 °C et dilué par addition de 50 ml de tétrahydrofurane. Du NaBH(OAc)₃ (4,73 g ; 2 éq.) est alors ajouté. Après 1 heure d'agitation à environ 20 °C, la réaction est arrêtée par ajout d'eau (40 ml) et de l'acétate d'éthyle est ensuite ajouté (100 ml). Après décantation et extraction, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite à 40 °C. La purification chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane 9:1) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (3,08 g ; 66 % de rendement).
- 15 RMN (¹H, 400 MHz, CDCl₃) : 7,62-7,04 (m, 15H, H arom., NH) ; 5,18 (s, 2H, OCH₂) ; 3,87-3,69 (AB, 2H, CH₂NH, 2J_{AB} = 13 Hz) ; 3,38 (dd, 1H, CHNH, 3J = 4,5 Hz, 2J = 8,5 Hz) ; 2,98 (m, 1H, CH₂CH) ; 2,88 (m, 1H, CH₂CH) ; 2,17 (m, 1H, CH₂) ; 1,97 (m, 1H, CH₂).
- SM/CL : MM calculée = 431,2 ; m/z = 432,2 (M+H) ; m/z = 430,8 (M-H).

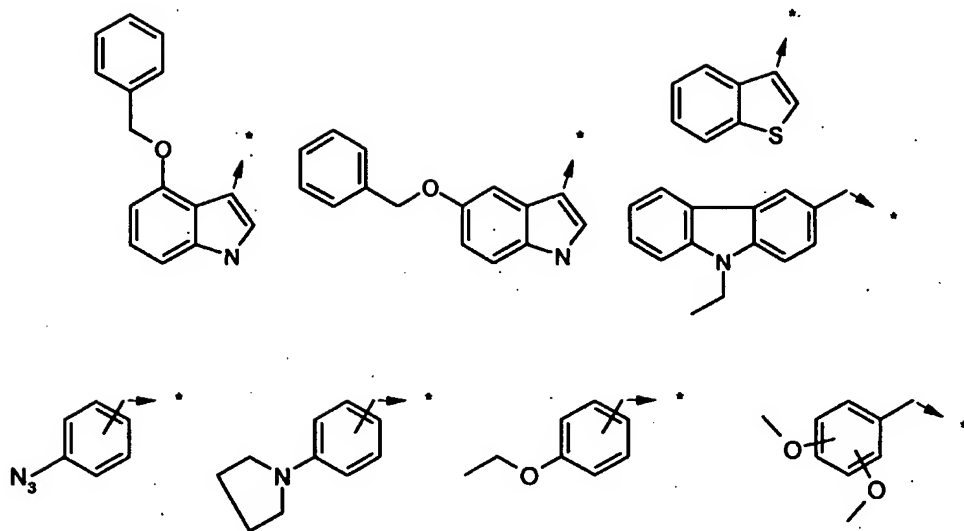
Les composés suivants (dans leurs deux formes énantiomères) sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour le (2S)-4-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-2-[(3-thiénylméthyl)amino]butanoate de benzyle :



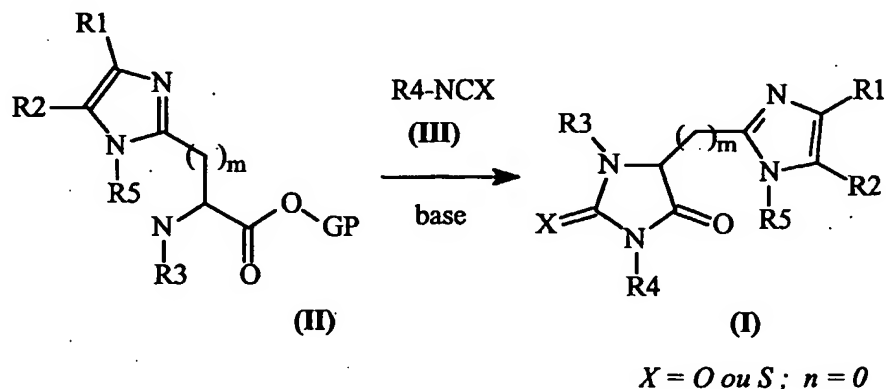
Dans les formules ci-dessus, R3 représente l'un des radicaux ci-après :







PREPARATION D'HYDANTOINES ET DE THIOHYDANTOINES



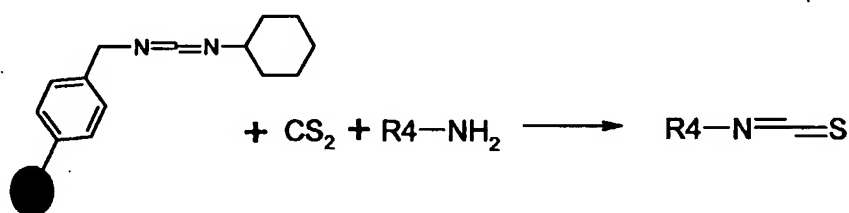
Procédure générale :

Une amine de formule (II), dans laquelle m, R1, R2, R3 et R5 ont les mêmes significations que dans la formule générale (I) et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy, est traitée avec un isocyanate ou un isothiocyanate de formule générale R4-NCX dans laquelle R4 a la même signification que dans la formule générale (I), en présence ou en absence d'une base tertiaire comme la triéthylamine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine, dans un solvant aprotique, de préférence le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane, à une température comprise entre 20 et 60 °C environ et pendant 1 à 24 heures environ. L'hydantoïne ou la thiohydantoïne résultante peut être isolée avec un rendement de 60 à 95 %, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile porté par un polymère comme

par exemple une résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem) suivie par la filtration et l'évaporation du filtrat.

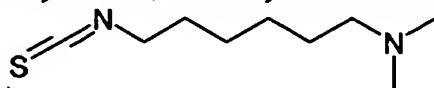
- Lorsque R4 représente un radical comportant une terminaison amino primaire (par exemple R4 représente aminoéthyle, aminopropyle, etc.), le réactif n'est pas R4-NCX mais le composé correspondant dont le groupe amino est protégé par un groupe protecteur adapté, par exemple un groupe tert-butoxycarbonyl. Il faut donc une étape de déprotection ultérieure (effectuée dans des conditions classiques, à savoir un traitement acide) pour obtenir le composé de formule générale (I).

Préparation de certains isothiocyanates non commerciaux de formule générale (III) :



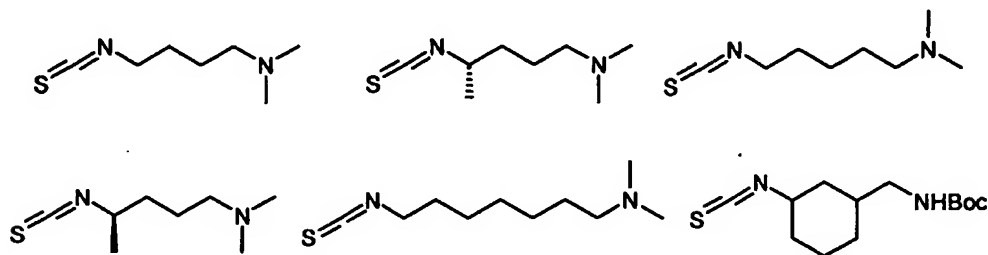
- Ces composés sont préparés comme suit : une amine primaire de formule générale R4-NH₂ est traitée avec un mélange de disulfure de carbone et de résine *N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène, dans un solvant aprotique, de préférence du tétrahydrofurane ou du dichlorométhane, pendant une durée de 1 h à 18 h à 20-50°C. L'isothiocyanate résultant est isolé après filtration sur fritté et évaporation du filtrat.

Préparation de la 6-isothiocyanato-N,N-diméthyl-1-hexanamine

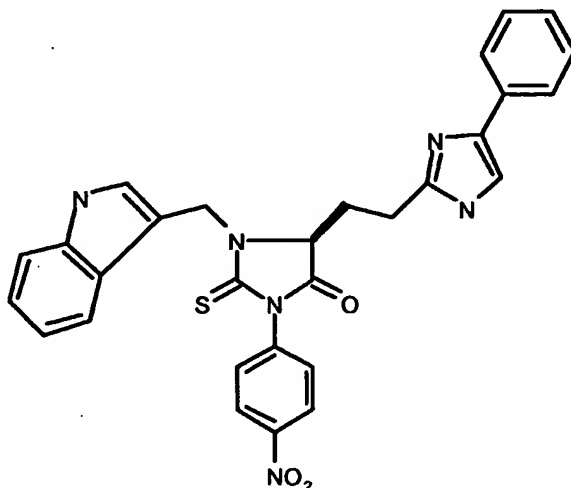


- A une suspension de résine *N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène (7,8 g ; 1,1 éq ; acquise auprès de Novabiochem ; charge de 1,95 mmol/g) dans du THF anhydre (120 ml) sont successivement additionnés goutte à goutte le disulfure de carbone (8,3 ml ; 10 éq.) et une solution de *N,N*-diméthyl-1,6-hexanediamine (2 g ; 1 éq.) dans le THF (10 ml). La suspension est agitée 2 h à environ 20°C puis filtrée sur fritté. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite à 40 °C pour donner le dérivé isothiocyanate attendu (2,6 g ; 93% de rendement).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 3,50 (t, 2H) ; 2,24 (t, 2H) ; 2,20 (s, 6H) ; 1,68 (q, 2H) ; 1,50-1,31 (m, 6H).

Les composés suivants sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour la 6-isothiocyanato-N,N-diméthyl-1-hexamine :



Préparation de la (5S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-3-(4-nitrophényl)-5-[2-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-2-thioxo-4-imidazolidinone



5

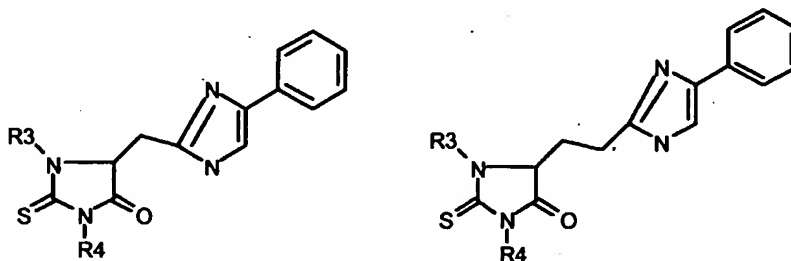
A une solution de (2S)-2-[(1H-indol-3-ylméthyl)amino]-4-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)butanoate de benzyle (93 mg ; 1 équ.) dans du THF (2 ml) est ajouté du 4-nitro-phénylisothiocyanate (43 mg ; 1,2 équ.). Le mélange est agité pendant 2 heures à environ 20 °C puis dilué avec 4 ml de THF. De la résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, charge de 3,2 mmol/g, 125 mg, 2 équ.) est ajoutée, puis de la triéthylamine (200 µl). Le mélange est agité pendant 15 heures à environ 20 °C puis filtré sur fritté. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à 40 °C (une coévaporation avec du dichlorométhane est nécessaire pour éliminer l'excès de triéthylamine). La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 9:1) donne le composé attendu (90 mg ; 84 % de rendement).

15

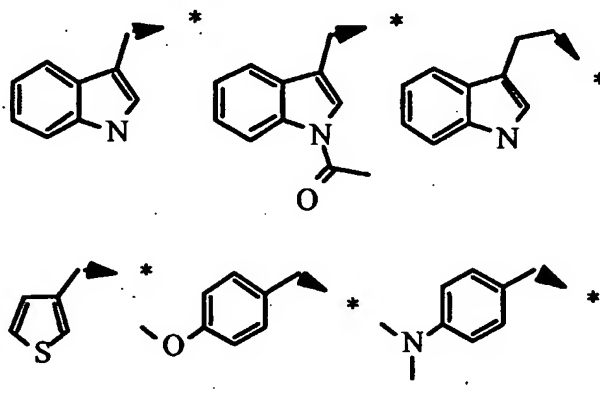
RMN (¹H, 400 MHz, CDCl₃) : 8,24-7,09 (m, 17H, H arom, NH) ; 5,88, 4,64 (AB, 2H, CH₂N, 2J_{AB} = 15 Hz) ; 3,38 (dd, 1H, CH, 3J = 3,0 Hz, 2J = 8,5 Hz) ; 2,92 (m, 2H, CH₂CH) ; 2,74 (m, 1H, CH₂) ; 2,24 (m, 1H, CH₂).

SM/CL : MM calculée = 536,2 ; m/z = 537,1 (M+H).

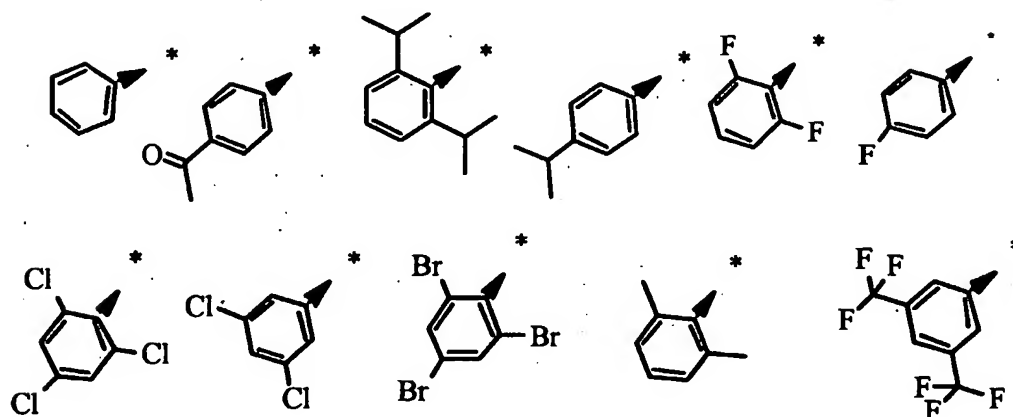
Les composés suivants (dans leurs deux formes énantiomères) sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour la (5S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-3-(4-nitrophényl)-5-[2-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-2-thioxo-4-imidazolidinone (hormis la
5 purification finale par chromatographie éclair sur gel de silice qui est facultative) :

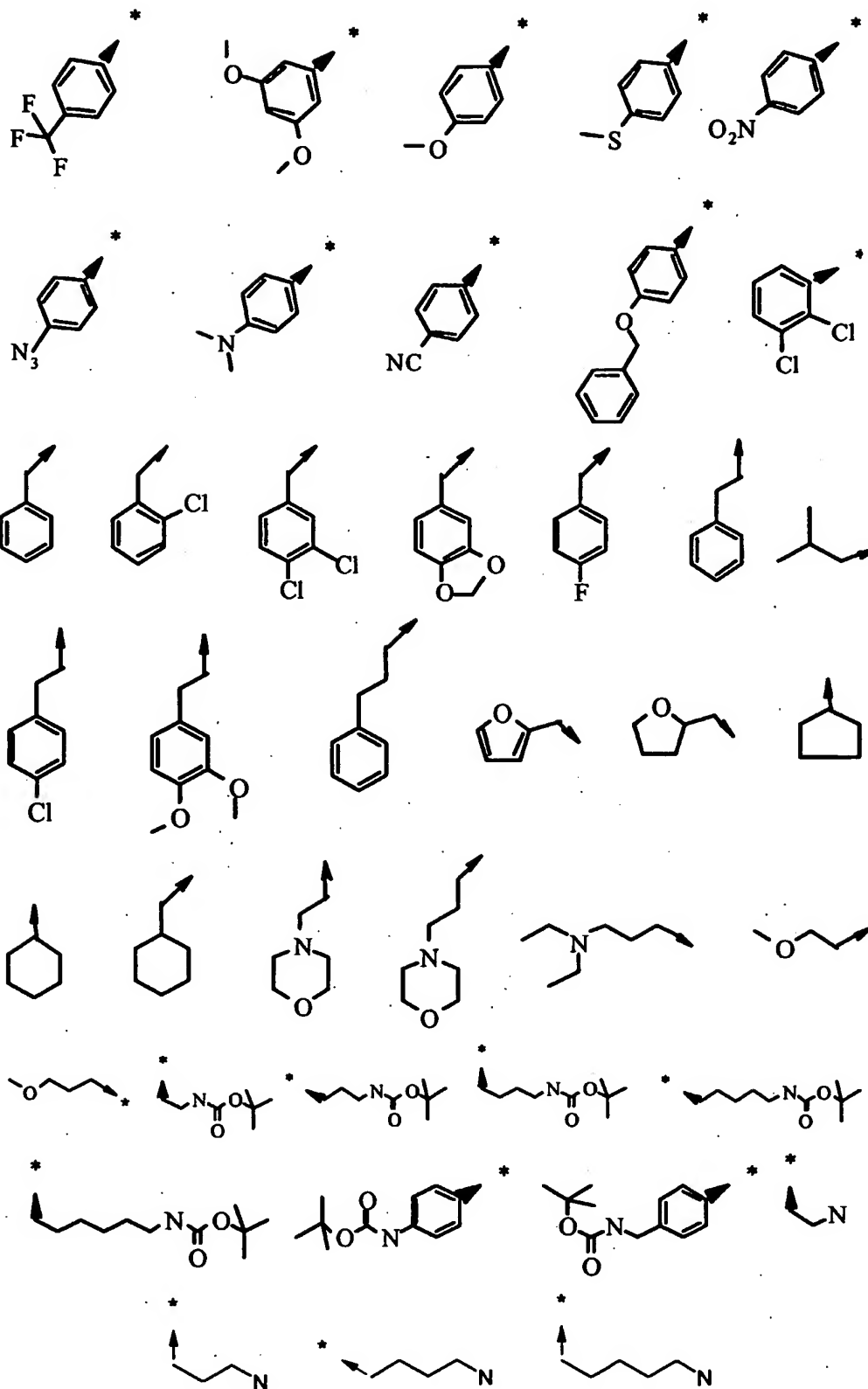


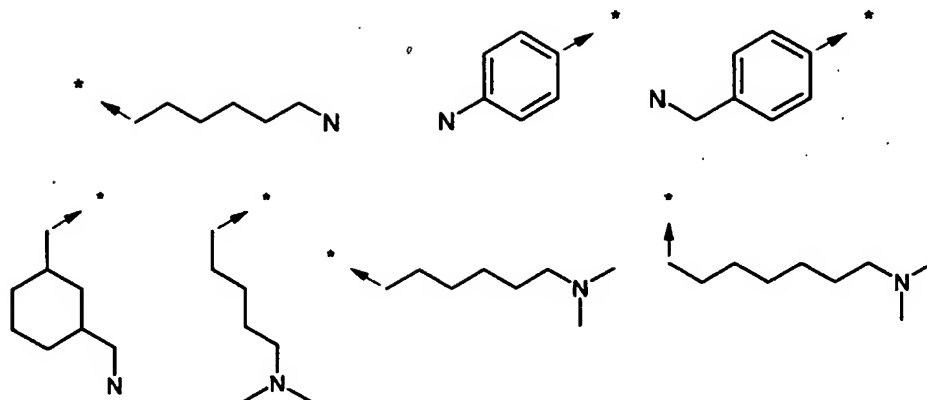
Dans les formules ci-dessus, R3 représente l'un des radicaux ci-après :



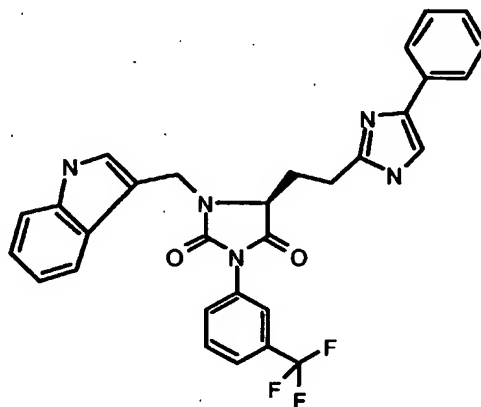
et R4 représente l'un des radicaux ci-après :







Préparation de la (5S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-[2-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2,4-imidazolidinedione

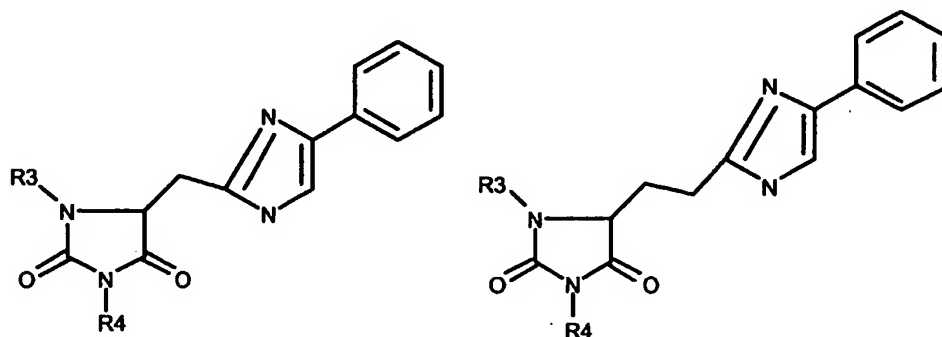


A une solution de (2S)-2-[(1H-indol-3-ylméthyl)amino]-4-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)butanoate de benzyle (23 mg, 1 éq.) dans 2 ml de THF est ajouté du
 5 3-trifluorométhyl-phénylisocyanate (11 mg, 1,2 éq.). Le mélange est agité pendant 2 heures à environ 20 °C puis dilué avec 2 ml de THF. De la résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, charge de 3,2 mmol/g, 125 mg, 2 éq.) est ajoutée, puis de la triéthylamine (200 µl). Le mélange est agité pendant 15 heures à environ 20 °C puis filtré sur fritté. Le filtrat est ensuite concentré à
 10 sec sous pression réduite à 40 °C (une coévaporation avec du dichlorométhane est nécessaire pour éliminer l'excès de triéthylamine) pour donner le composé attendu (25 mg, 92% de rendement).

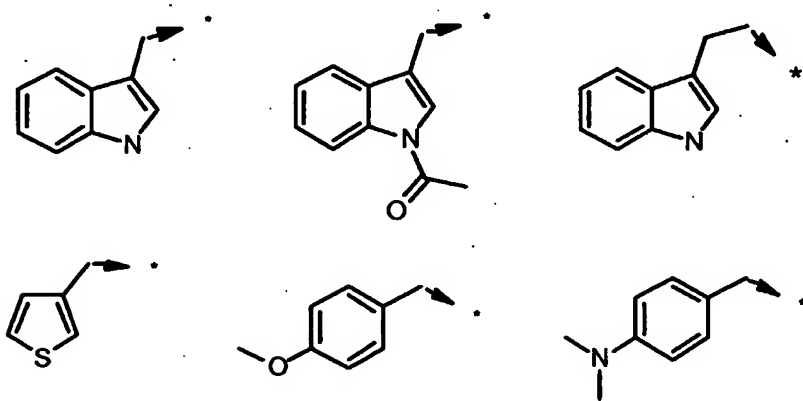
RMN (¹H, 400 MHz, CDCl₃) : 7,75-6,99 (m, 17H, H arom, NH) ; 5,25, 4,44 (AB, 2H, CH₂N, J_{AB} = 15 Hz) ; 3,77 (m, 1H, CH) ; 2,92 (m, 1H, CH₂CH) ; 2,88 (m, 1H, CH₂CH) ; 2,72 (m, 1H, CH₂) ; 2,17 (m, 1H, CH₂).

SM/CL : MM calculée = 543,2 ; m/z = 544,2 (M+H).

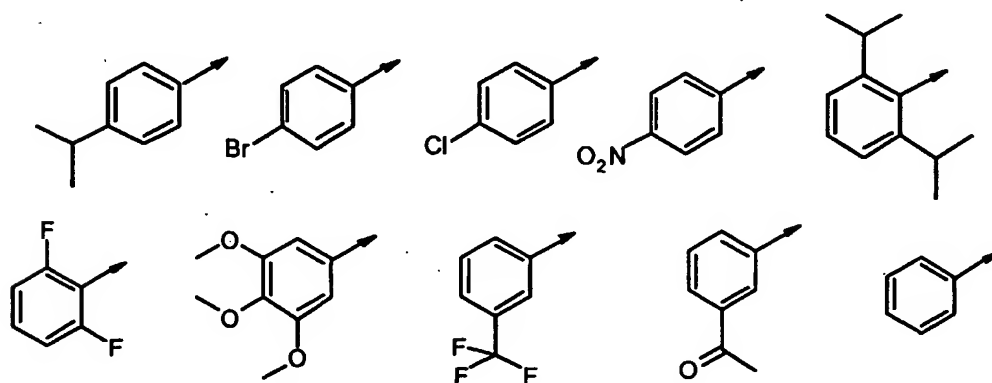
Les composés suivants (dans leurs deux formes énantiomères) sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour la (5S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-[2-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2,4-imidazolidinedione :

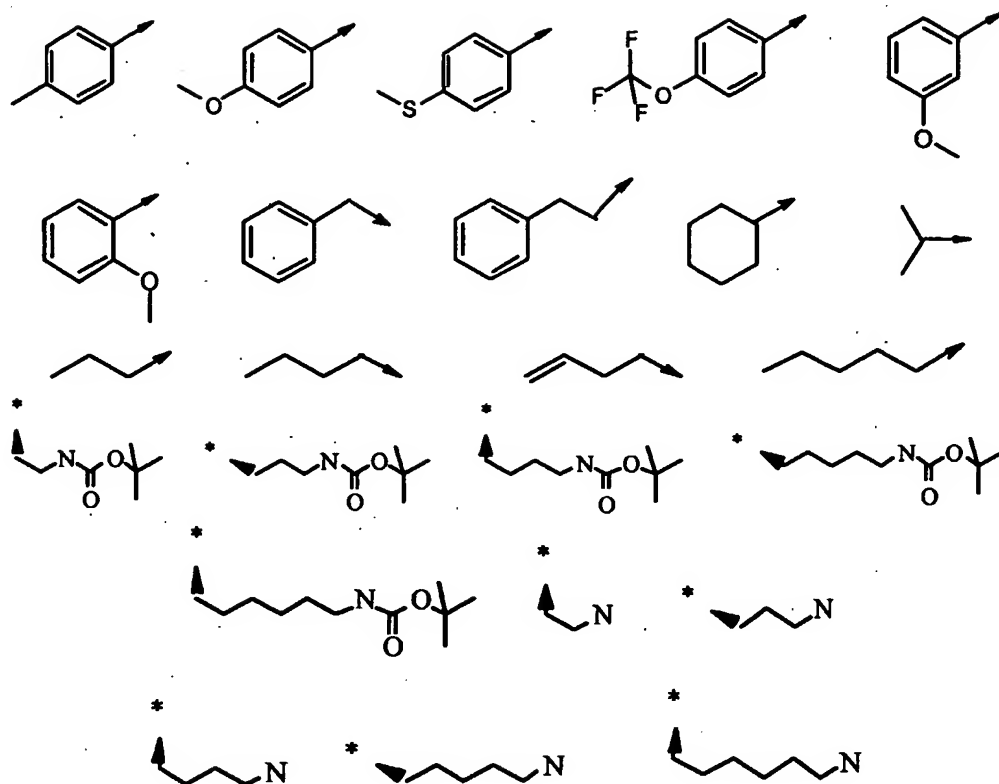


Dans les formules ci-dessus, R3 représente l'un des radicaux suivants :

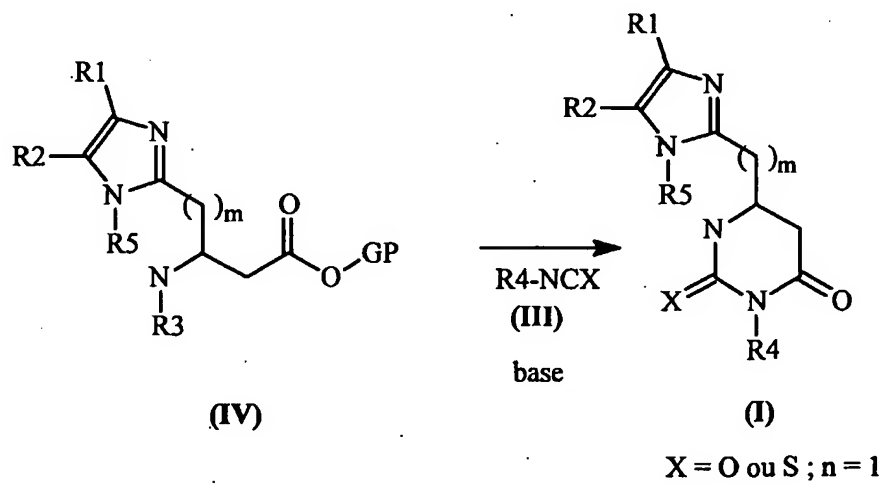


et R4 représente l'un des radicaux suivants :





PREPARATION DE DIHYDROPYRIMIDIN-2,4-DIONES ET DE 2-THIOXO-TETRAHYDRO-4-PYRIMIDINONES

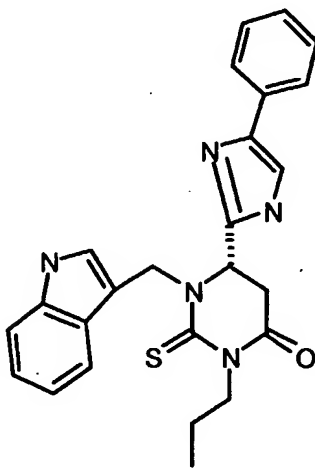


Procédure générale :

Une amine de formule générale (IV), dans laquelle m, R1, R2, R3 et R5 ont les mêmes significations que dans la formule générale (I) et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy, est traitée avec un isocyanate ou un isothiocyanate R4-NCX, en présence d'une
 5 base tertiaire comme la triéthylamine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine dans un solvant aprotique, de préférence le THF ou le dichlorométhane, à une température comprise entre 20 et 70 °C pendant 1 à 48 heures. Le composé obtenu peut être isolé avec un rendement de 40 à 90 %, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile porté par un polymère comme
 10 par exemple une résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem) suivie par la filtration et l'évaporation du filtrat.

Lorsque R4 représente un radical comportant une terminaison amino primaire (par exemple R4 représente aminoéthyle, aminopropyle, etc.), le réactif n'est pas R4-NCX mais le composé correspondant dont le groupe amino est protégé par un groupe
 15 protecteur adapté, par exemple un groupe tert-butoxycarbonyle. Il faut donc une étape de déprotection ultérieure (effectuée dans des conditions classiques, à savoir un traitement acide) pour obtenir le composé de formule générale (I).

Préparation de la (6S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-3-propyl-6-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-2-thioxotétrahydro-4(1H)-pyrimidinone



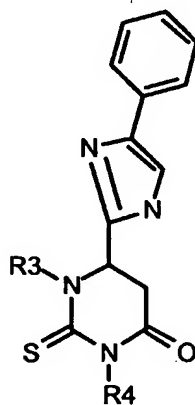
20 A une solution de (3S)-3-[(1H-indol-3-ylméthyl)amino]-3-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)propanoate de benzyle (90 mg, 1 éq.) dans 2 ml de THF est ajouté du propylisothiocyanate (25 µl, 1,2 éq.). Le mélange est agité pendant 15 heures à une température d'environ 40 °C puis dilué avec 2 ml de THF. Une résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, charge de 3,2 mmol/g,

125 mg, 2 éq.) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 5 heures à une température d'environ 20 °C puis filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40 °C. Au résidu est ajouté 1 ml de THF et 1 ml de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 15 heures à une température d'environ 40 °C puis concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane 8:2) donne le composé attendu (72 mg, rendement de 82%).

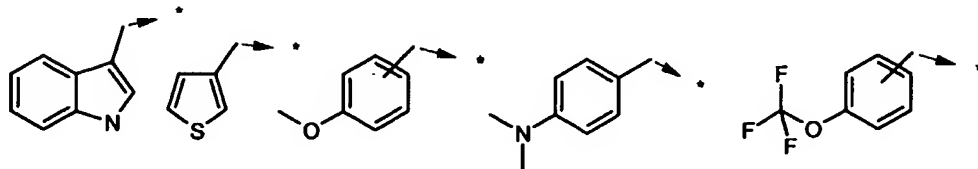
RMN (¹H, 400 MHz, CDCl₃) : mélange de 2 atropoisomères : 8,69-6,45 (m, 12H, H arom, NH) ; 6,42, 4,89 (AB, 1H, CH₂, J_{AB} = 14,5 Hz) ; 5,78, 5,42 (AB, 1H, CH₂, J_{AB} = 14,5 Hz) ; 4,99 (m, 1H, CH) ; 4,41-4,36 (m, 1H, CH₂) ; 4,20-4,11 (m, 1H, CH₂) ; 3,49, 2,94 (AB, 1H, CH₂CO, J_{AB} = 16 Hz) ; 3,28, 2,80 (AB, 1H, CH₂CO, J_{AB} = 16 Hz) ; 1,52 (m, 1H, CH₂) ; 1,40 (m, 1H, CH₂) ; 0,76, 0,62 (2m, 3H, CH₃).

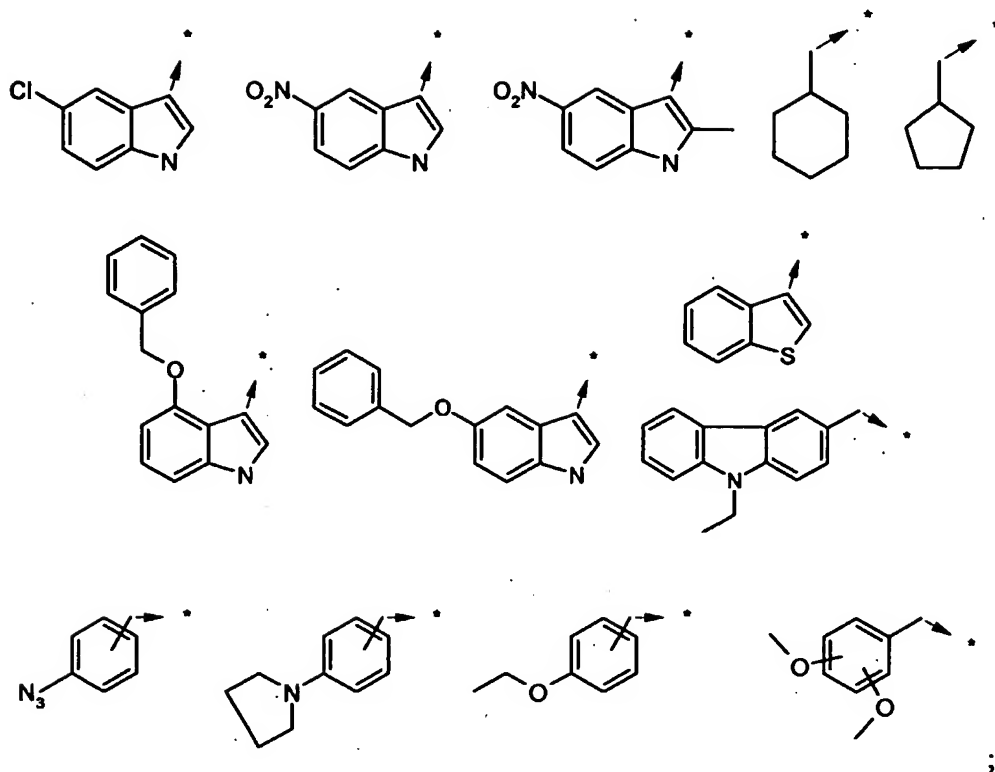
SM/CL : MM calculée = 443,2 ; m/z = 444,2 (M+H).

Les composés suivants (dans leurs deux formes énantiomères) sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour la (6S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-3-propyl-6-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-2-thioxotétrahydro-4(1H)-pyrimidinone (hormis la purification finale par chromatographie éclair sur gel de silice qui est facultative) :

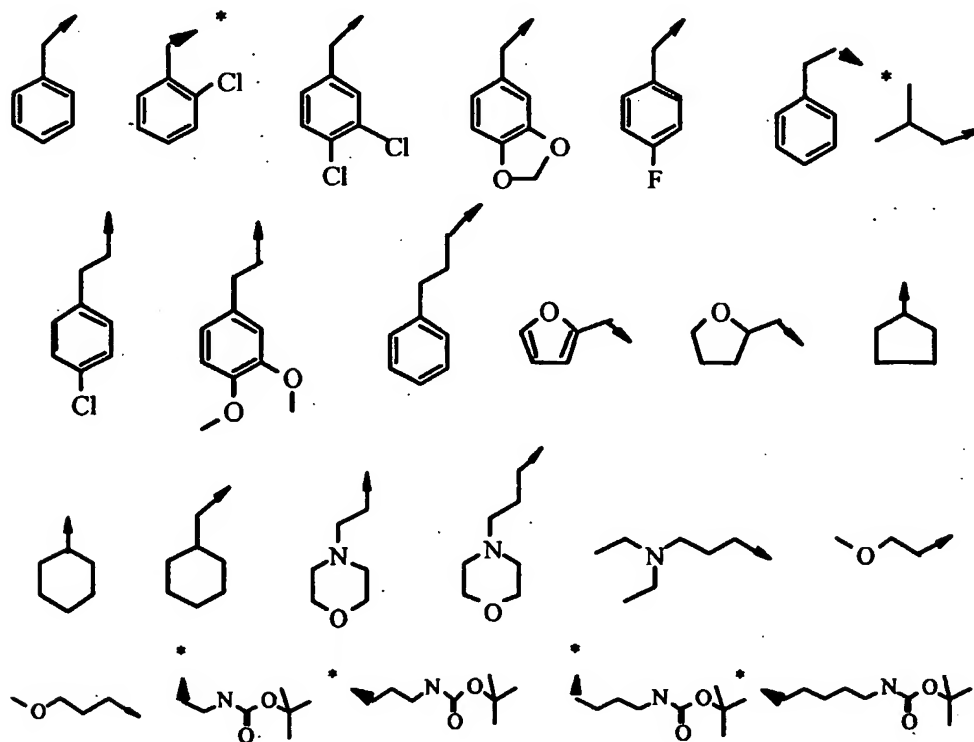


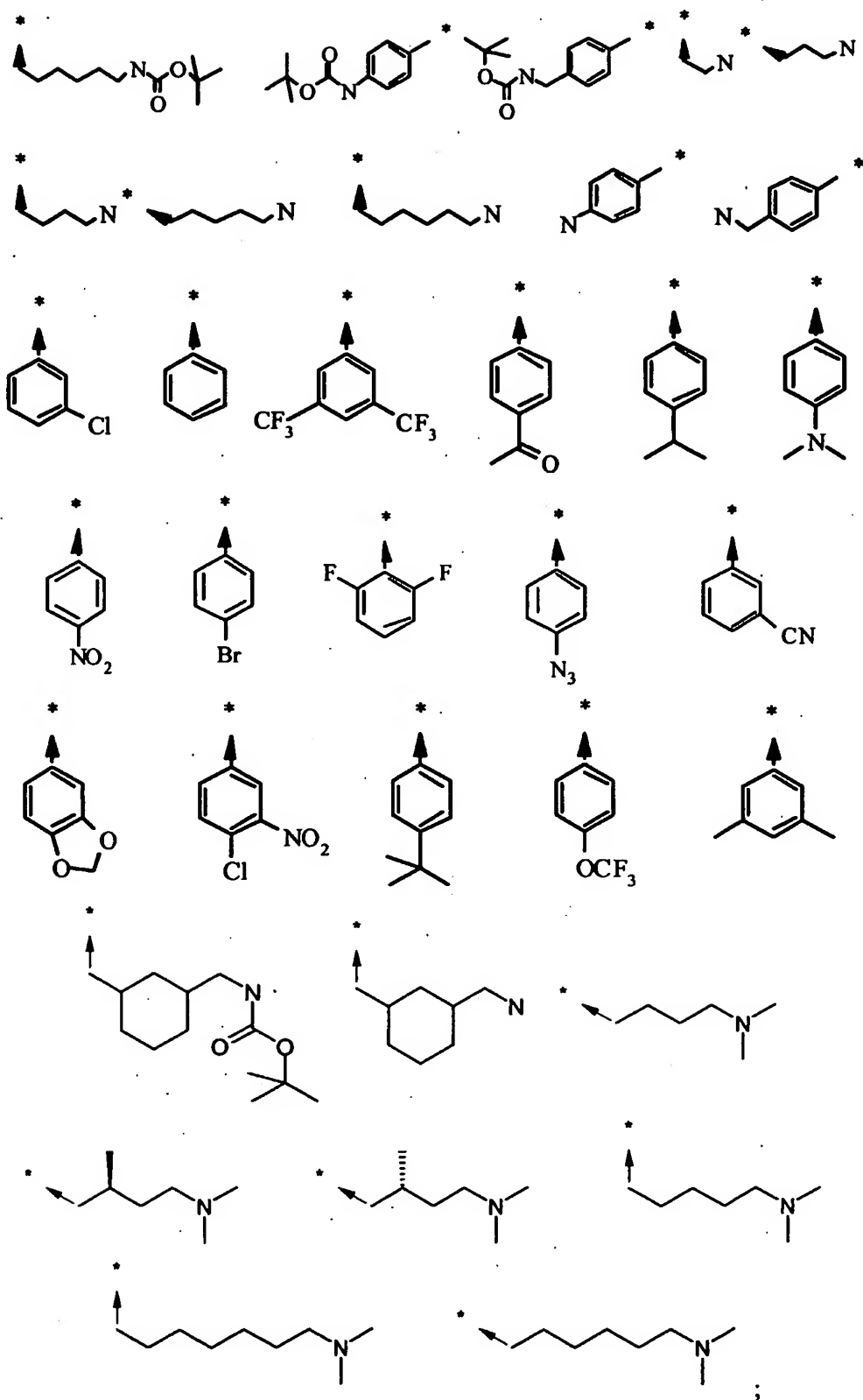
Dans la formule ci-dessus, R3 représente l'un des radicaux ci-après :



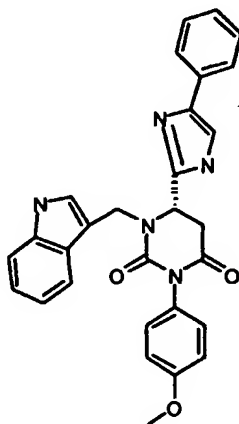


et R4 représente l'un des radicaux ci-après :





Préparation de la (6S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-3-(4-méthoxyphényl)-6-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)dihydro-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione

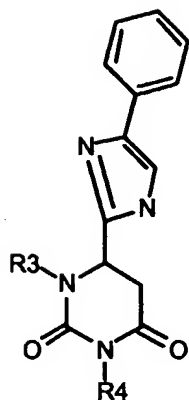


A une solution de (3S)-3-[(1H-indol-3-ylméthyl)amino]-3-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)propanoate de benzyle (100 mg, 1 éq.) dans du THF (2 ml) est ajouté du 4-méthoxyphénylisocyanate (40 μ l, 1,2 éq.). Le mélange est agité pendant 5 heures à une température d'environ 20 °C puis dilué avec 2 ml de THF. Une résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, charge de 3,2 mmol/g, 138 mg, 2 éq.) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 3 heures à une température d'environ 20 °C puis filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40 °C. Au résidu est ajouté 2 ml de THF et 2 ml de triéthylamine. Le mélange est porté à reflux pendant 24 h puis concentré sous pression réduite. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane 8:2) donne le composé attendu (80 mg, rendement de 74 %).

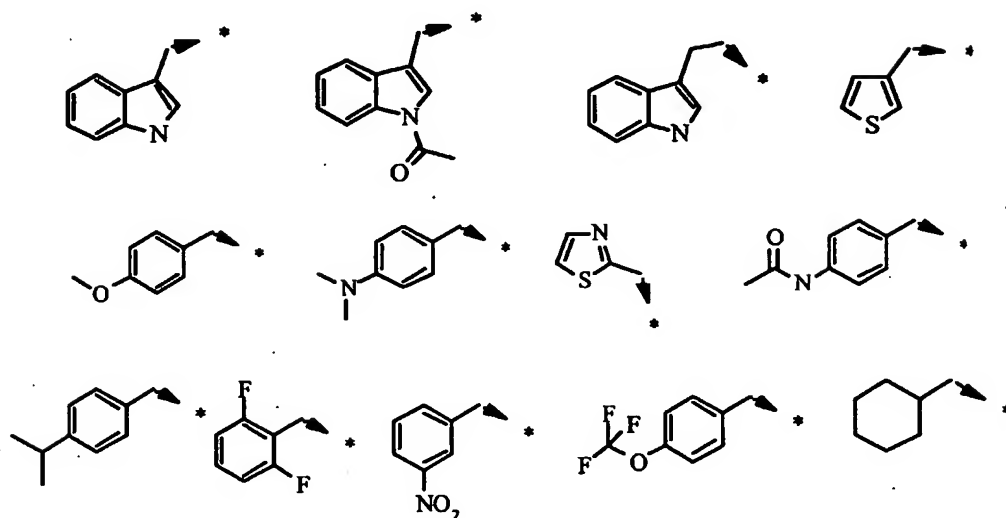
RMN (^1H , 400 MHz, CDCl_3) : mélange de 2 atropoisomères : 9,67-8,96 (2s, 1H, NH) ; 8,49 (s, 1H, NH) ; 5,15, 4,36 (AB, 1H, CH_2 , $J_{\text{AB}} = 15$ Hz) ; 5,08, 4,69 (AB, 1H, CH_2 , $J_{\text{AB}} = 15$ Hz) ; 4,67, 4,57 (2m, 1H, CH) ; 3,72 (s, 3H, OCH_3) ; 3,29-2,79 (m, 2H, CH_2CO).

SM/CL : MM calculée = 491,2 ; m/z = 492,3 (M+H).

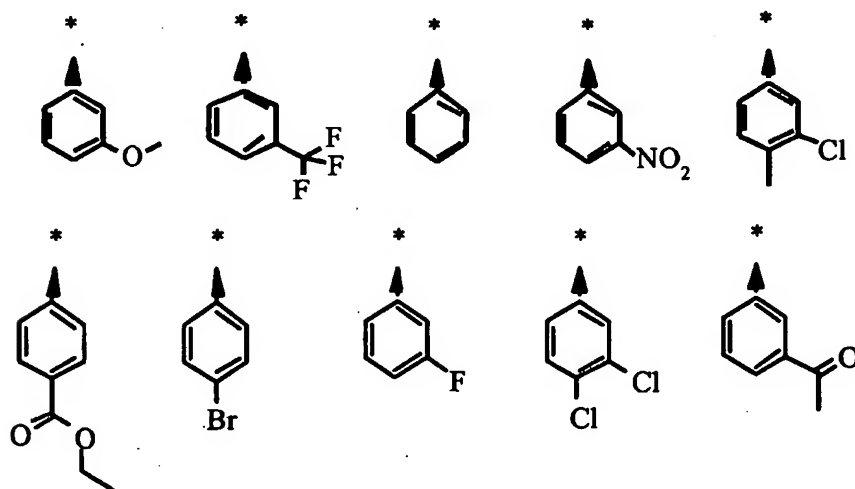
Les composés suivants (dans leurs deux formes énantiomères) sont préparés de façon analogue à la procédure décrite pour la (6S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-3-(4-méthoxyphényl)-6-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)dihydro-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione (hormis la purification finale par chromatographie éclair sur gel de silice qui est facultative) :

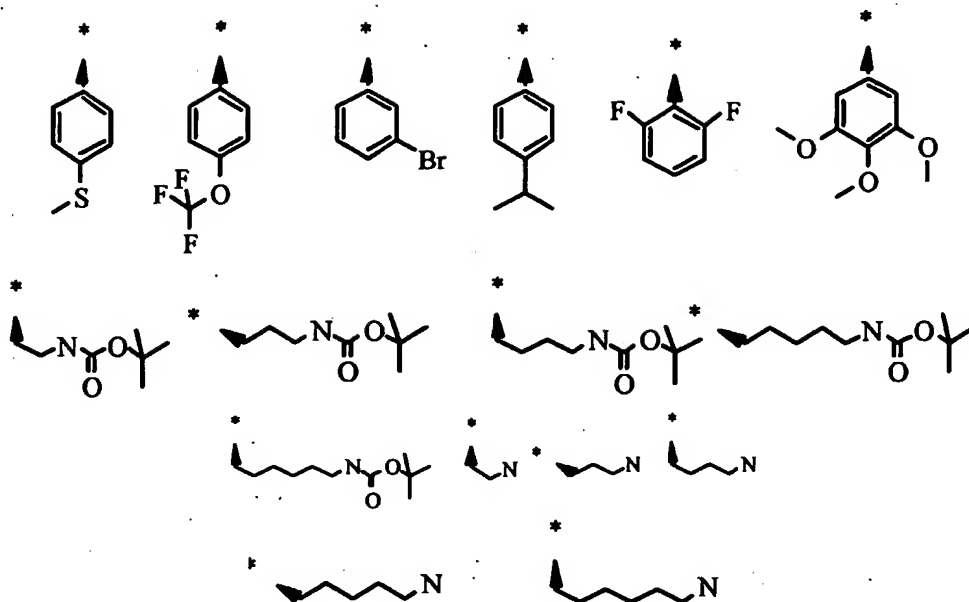


Dans la formule ci-dessus, R3 représente l'un des radicaux ci-après :



et R4 représente l'un des radicaux ci-après :





EXEMPLES

Ci-après sont repris dans des tableaux des exemples préparés selon les méthodes de synthèse décrites ci-dessus. Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

Méthodes analytiques employées pour la caractérisation des composés

Les composés obtenus ont été caractérisés grâce à leur temps de rétention (tr) et à la spectrométrie de masse (MH+).

α) Spectrométrie de masse

- 5 Pour la spectrométrie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source *electrospray* est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée.

Un calibrage est effectué mensuellement entre les masses 80 et 1000 Da à l'aide d'un mélange calibrant d'iodure de sodium et d'iodure de rubidium en solution dans un
10 mélange isopropanol/eau (1/1 Vol.).

β) Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Pour la chromatographie liquide, un système HPLC HP1100 (Hewlett-Packard) incluant un dégazeur en ligne, une pompe quaternaire, un four à colonnes et un détecteur UV à barrette de diodes est utilisé.

- 15 Différentes conditions d'élution sont employées selon les exemples :

- Conditions (i) :

Eluants :	A	eau + 0,04 % acide trifluoroacétique
	B	acétonitrile

T(min)	A%	B%
0	100	0
1	100	0
8	30	70
10	30	70

Débit : 1,1 ml / min

Injection : 5 µl

Colonne : Uptisphere ODS 3µm 33*4,6 mm i.d.

Température : 40 °C

- Conditions (ii) :

Eluants : **A** eau + 0,04 % acide trifluoroacétique
 B acétonitrile

T(min)	A%	B%
0	90	10
6	15	85
10	15	85

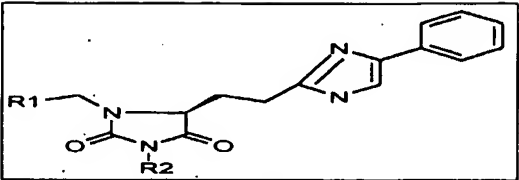
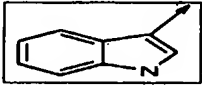
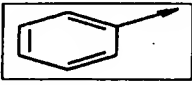
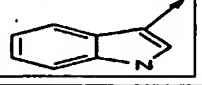
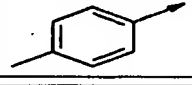
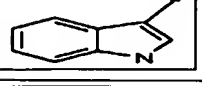
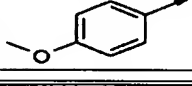
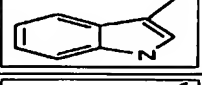
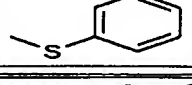
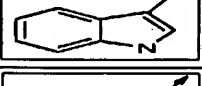
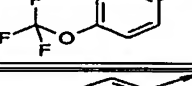
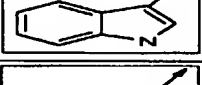
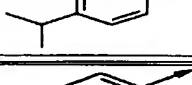
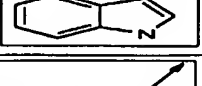
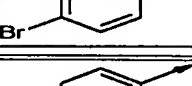
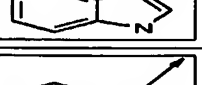
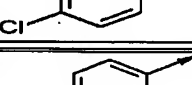
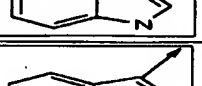
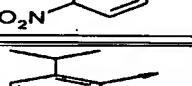
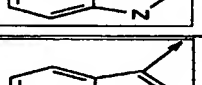
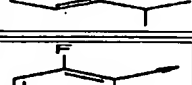
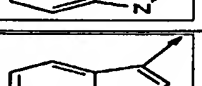
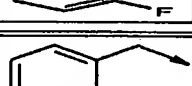
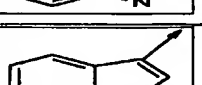
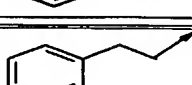



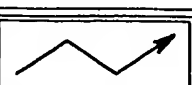
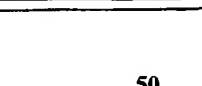
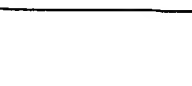
Débit : 1 ml / min

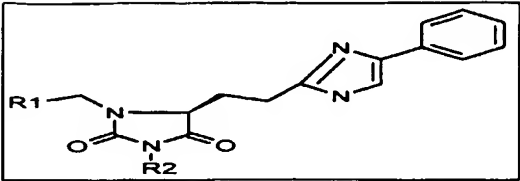
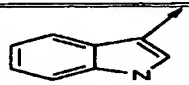

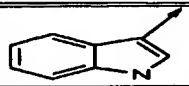
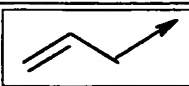
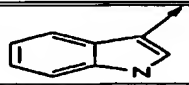
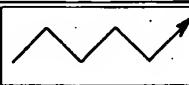
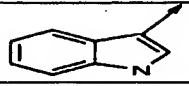
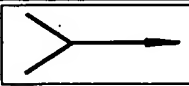
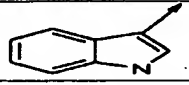
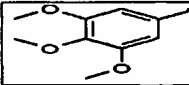

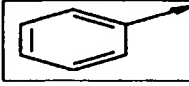

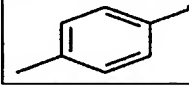
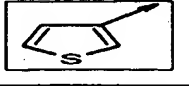
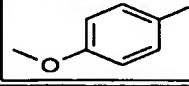
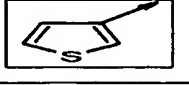
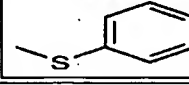

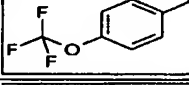

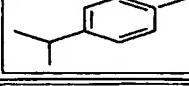
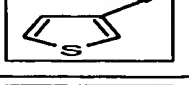
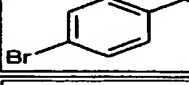

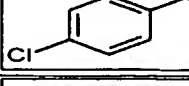
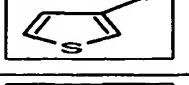
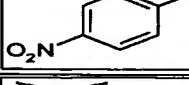

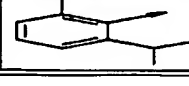
Injection : 5 µl

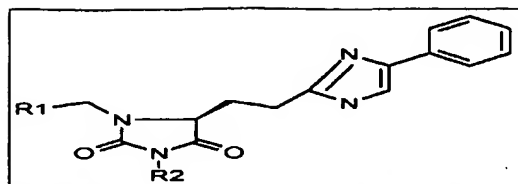
5 Colonne : Uptisphere ODS 3µm 50*4,6 mm i.d.

Température : 40 °C

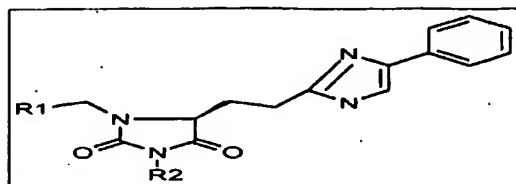
Les conditions d'élution (i) sont employées pour la caractérisation des exemples 1 à 479, 560 à 572 et 733 à 1040. Les conditions (ii) sont employées quant à elles pour les exemples 480 à 559, 573 à 732 et 1041 à 1234. La détection UV se fait à une longueur
10 d'onde de 220 nm pour tous les exemples.

Analyses						
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
						
1	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₂			89,6%	6,2	476,2
2	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₂			91,0%	6,4	490,3
3	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₃			90,1%	6,2	506,3
4	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			91,0%	6,6	522,2
5	C ₃₀ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₃			83,1%	7,0	560,2
6	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₂			84,9%	7,0	518,3
7	C ₂₉ H ₂₄ BrN ₅ O ₂			81,9%	6,7	556,1
8	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₂			79,1%	6,6	510,2
9	C ₂₉ H ₂₄ N ₆ O ₄			87,3%	6,4	521,2
10	C ₃₅ H ₃₇ N ₅ O ₂			94,1%	7,3	560,3
11	C ₂₉ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₂			96,9%	6,3	512,2
12	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₂			96,3%	6,4	490,2
13	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₂			92,0%	6,5	504,2
14	C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₂			85,7%	6,6	482,3
15	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂			94,2%	5,9	442,3

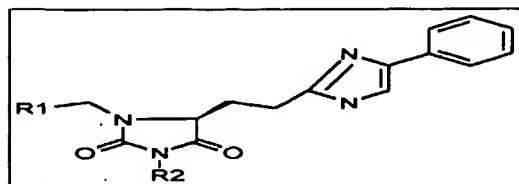
						
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
16	C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₂			91,7%	6,3	456,3
17	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂			86,6%	5,8	440,2
18	C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂			87,2%	6,6	470,3
19	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂			89,1%	6,0	442,2
20	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₅			80,5%	6,1	566,2
21	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			92,3%	5,9	443,2
22	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			90,2%	6,2	457,2
23	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₃ S			92,1%	6,0	473,2
24	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂			92,8%	6,4	489,2
25	C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ S			87,7%	6,8	527,2
26	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			87,8%	6,8	485,3
27	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ S			84,3%	6,5	523,1
28	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S			84,9%	6,4	477,2
29	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S			94,0%	6,2	488,2
30	C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₂ S			97,2%	7,2	527,3



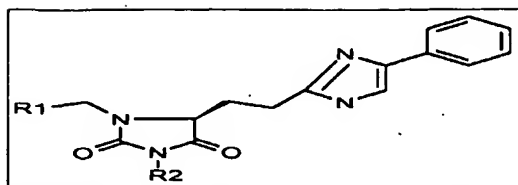
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
31	C25H20F2N4O2S			98,7%	6,1	479,2
32	C26H24N4O2S			95,3%	6,2	457,2
33	C27H26N4O2S			93,0%	6,4	471,2
34	C25H28N4O2S			88,3%	6,4	449,2
35	C22H24N4O2S			90,8%	5,7	409,2
36	C23H26N4O2S			91,8%	6,1	423,2
37	C22H22N4O2S			97,9%	5,6	407,2
38	C24H28N4O2S			84,3%	6,4	437,2
39	C22H24N4O2S			87,2%	5,7	409,2
40	C28H28N4O5S			92,2%	5,9	533,2
41	C28H26N4O3			93,9%	6,1	467,2
42	C29H28N4O3			95,8%	6,3	481,3
43	C29H28N4O4			93,0%	6,1	497,3
44	C29H28N4O3S			94,5%	6,5	513,2
45	C29H25F3N4O4			90,4%	6,9	551,2



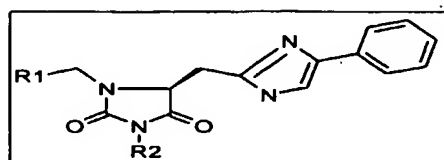
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
46	C31H32N4O3			87,7%	6,9	509,3
47	C28H25BrN4O3			84,2%	6,6	547,1
48	C28H25ClN4O3			86,6%	6,5	501,2
49	C28H25N5O5			93,9%	6,3	512,2
50	C34H38N4O3			98,3%	7,2	551,3
51	C28H24F2N4O3			98,0%	6,2	503,2
52	C29H28N4O3			94,6%	6,4	481,2
53	C30H30N4O3			91,5%	6,4	495,3
54	C28H32N4O3			85,8%	6,5	473,3
55	C25H28N4O3			89,7%	5,8	433,3
56	C26H30N4O3			90,6%	6,2	447,3
57	C25H26N4O3			97,1%	5,7	431,2
58	C27H32N4O3			75,3%	6,5	461,3
59	C25H28N4O3			86,1%	5,9	433,3
60	C31H32N4O6			83,5%	6,0	557,2



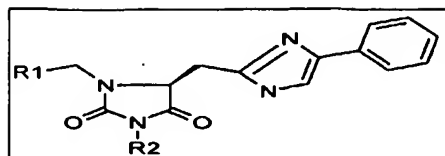
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
61	C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₂			92.62%*	5,3	480,3
62	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₂			93.25%*	5,6	494,3
63	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₃			94.39%*	5,4	510,3
64	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₂ S			95.36%*	5,8	526,3
65	C ₃₀ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₃			89,2%	6,3	564,2
66	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₂			86.35%*	6,3	522,3
67	C ₂₉ H ₂₈ BrN ₅ O ₂			84.14%*	5,9	560,1
68	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₅ O ₂			85,8%	5,8	514,2
69	C ₂₉ H ₂₈ N ₅ O ₄			84,4%	5,8	525,3
70	C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₂			95.76%*	6,8	564,3
71	C ₂₉ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₂			96.29%*	5,5	516,3
72	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₂			97.59%*	5,6	494,3
73	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₂			94.87%*	5,7	508,3
74	C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₂			87.63%*	5,8	488,3
75	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂			87.69%*	5,0	446,3



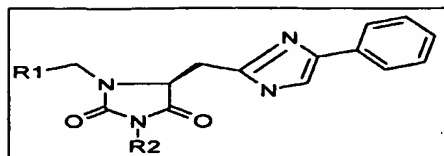
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
76	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂			86.66%*	5,4	460,3
77	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂			93.78%*	4,9	444,3
78	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₂			85%*	5,8	474,3
79	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂			87.49%*	5,0	446,3
80	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₅			87,6%	5,3	570,3



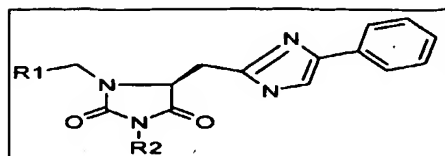
Analyses						
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
81	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₂			92%	6,2	482,2
82	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₂			93%	6,5	476,2
83	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₃			94%	6,2	492,2
84	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₂ S			92%	6,6	508,2
85	C ₂₉ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃			92%	7,0	548,2
86	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₂			92%	7,1	504,3
87	C ₂₈ H ₂₂ BrN ₅ O ₂			92%	6,8	542,1
88	C ₂₈ H ₂₂ ClN ₅ O ₂			92%	6,7	498,2
89	C ₂₈ H ₂₂ N ₆ O ₄			82%	6,5	507,2
90	C ₃₄ H ₃₅ N ₅ O ₂			92%	7,3	546,3
91	C ₂₈ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₂			90%	6,2	498,2
92	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₅			82%	6,2	552,2
93	C ₂₉ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂			92%	6,9	530,2
94	C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₃			89%	6,1	504,2
95	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₂			92%	6,4	476,2



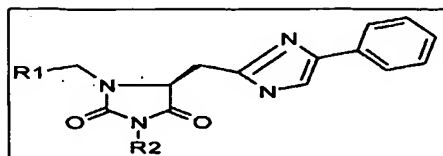
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
96	C30H27N5O2			93%	6,6	490,3
97	C25H25N5O2			95%	5,9	428,2
98	C26H27N5O2			85%	6,3	442,3
99	C25H23N5O2			95%	5,8	426,2
100	C27H29N5O2			94%	6,6	456,3
101	C24H20N4O2S			92%	5,9	429,2
102	C25H22N4O2S			91%	6,2	443,2
103	C25H22N4O3S			90%	6,0	459,2
104	C25H22N4O2S2			87%	6,4	475,2
105	C25H19F3N4O3S			89%	6,8	513,2
106	C27H26N4O2S			89%	6,9	471,2
107	C24H19BrN4O2S			91%	6,5	509,1
108	C24H19ClN4O2S			90%	6,4	463,1
109	C24H19N5O4S			76%	6,3	474,2
110	C30H32N4O2S			90%	7,1	513,3



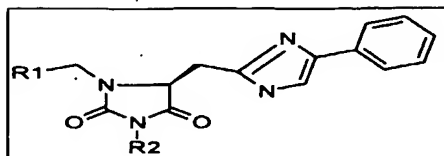
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
111	C24H18F2N4O2S			82%	6,0	485,2
112	C27H26N4O5S			77%	5,8	519,2
113	C25H19F3N4O2S			89%	6,7	497,2
114	C26H22N4O3S			86%	5,8	471,2
115	C25H22N4O2S			85%	6,1	443,2
116	C26H24N4O2S			82%	6,3	457,2
117	C21H22N4O2S			84%	5,6	395,2
118	C22H24N4O2S			93%	5,9	409,2
119	C21H20N4O2S			89%	5,4	393,2
120	C23H26N4O2S			81%	6,3	423,2
121	C27H24N4O3			91%	6,0	453,2
122	C28H26N4O3			92%	6,3	467,2
123	C28H26N4O4			91%	6,0	483,3
124	C28H26N4O3S			88%	6,4	499,2
125	C28H23F3N4O4			91%	6,9	537,2



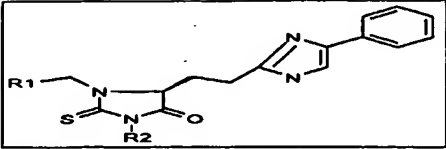
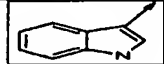
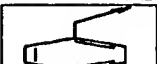
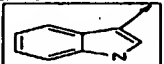

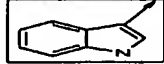

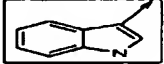

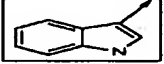

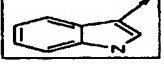

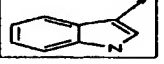

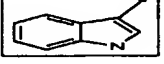
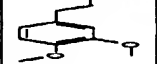
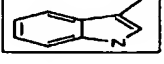
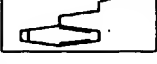
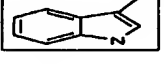
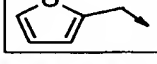
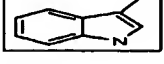

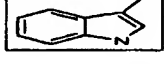

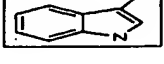

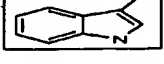

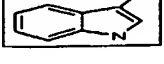
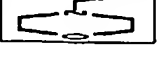
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
126	C30H30N4O3			90%	6,9	495,2
127	C27H23BrN4O3			89%	6,6	533,1
128	C27H23ClN4O3			91%	6,5	487,2
129	C27H23N5O5			75%	6,4	498,2
130	C33H36N4O3			90%	7,2	537,3
131	C27H22F2N4O3			82%	6,1	489,2
132	C30H30N4O6			78%	6,0	543,2
133	C28H23F3N4O3			90%	6,8	521,2
134	C29H26N4O4			85%	5,9	495,2
135	C28H26N4O3			89%	6,2	467,2
136	C29H28N4O3			89%	6,4	481,2
137	C24H26N4O3			88%	5,7	419,3
138	C25H28N4O3			90%	6,1	433,3
139	C24H24N4O3			92%	5,6	417,3
140	C26H30N4O3			87%	6,4	447,3

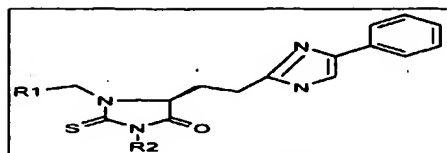


Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
141	C28H27N5O2			89%	5,1	466,2
142	C29H29N5O2			89%	5,5	480,3
143	C29H29N5O3			80%	5,2	496,3
144	C29H29N5O2S			86%	5,7	512,2
145	C29H26F3N5O3			87%	6,2	550,2
146	C31H33N5O2			87%	6,2	508,3
147	C28H26BrN5O2			88%	5,8	546,1
148	C28H26ClN5O2			88%	5,7	500,2
149	C28H26N6O4			74.76%*	5,6	511,2
150	C34H39N5O2			85%	6,7	550,3
151	C28H25F2N5O2			81%	5,3	502,2
152	C31H33N5O5			79%	5,2	556,3
153	C29H26F3N5O2			88%	6,1	534,2
154	C30H29N5O3			85%	5,1	508,3
155	C29H29N5O2			86%	5,4	480,3

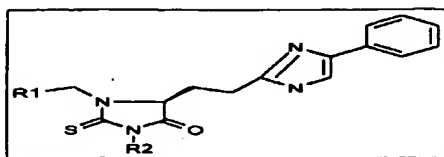


Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
156	C30H31N5O2			86%	5,6	494,3
157	C25H29N5O2			85%	4,8	432,3
158	C26H31N5O2			84%	5,2	446,3
159	C25H27N5O2			85%	4,7	430,3
160	C27H33N5O2			88%	5,6	460,3

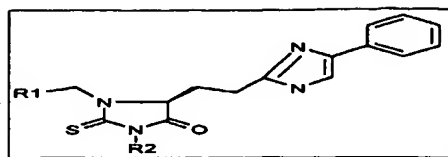
				Analyses		
						
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
161	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			80%	7,1	506,2
162	C ₃₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₃ S			83%	7,3	540,2
163	C ₃₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ S			81%	7,7	574,1
164	C ₃₁ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			81%	7,0	550,2
165	C ₃₀ H ₂₆ FN ₅ O ₃ S			82%	7,1	524,3
166	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₃ S			81%	7,3	520,3
167	C ₃₁ H ₂₈ ClN ₅ O ₃ S			83%	7,6	554,2
168	C ₃₃ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			80%	7,0	580,3
169	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			78%	7,4	534,3
170	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₂ S			85%	6,7	496,3
171	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S			81%	6,6	500,3
172	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₃ S			71%	7,1	484,3
173	C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			61%	7,3	498,3
174	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			84%	7,8	512,3
175	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₂ S			84%	5,0	529,3



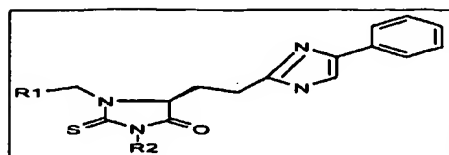
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
176	C30H34N6O2S			86%	5,0	543,3
177	C30H36N6OS			83%	5,2	529,3
178	C26H27N5O2S			82%	6,3	474,3
179	C27H29N5O2S			80%	6,4	488,3
180	C27H28N5OS			74%	7,0	472,3
181	C26H24N4OS2			77%	6,9	473,2
182	C26H23ClN4OS2			78%	7,1	507,2
183	C26H22Cl2N4OS2			84%	7,6	541,1
184	C27H24N4O3S2			80%	6,9	517,2
185	C26H23FN4OS2			75%	7,0	491,2
186	C27H26N4OS2			80%	7,1	487,2
187	C27H25ClN4OS2			85%	7,4	521,2
188	C28H30N4O3S2			87%	6,8	547,2
189	C28H28N4OS2			77%	7,3	501,2
190	C24H22N4O2S2			86%	6,5	463,2



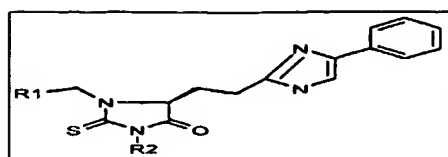
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
191	C24H26N4O2S2			58.9% +18.6%	8,4	467,2
192	C24H26N4OS2			75%	6,9	451,2
193	C25H28N4OS2			77%	7,2	465,2
194	C26H30N4OS2			76%	7,5	479,3
195	C25H29N5O2S2			81%	4,8	496,3
196	C26H31N5O2S2			82%	4,9	510,3
197	C26H33N5OS2			71%	5,0	496,3
198	C22H24N4O2S2			81%	6,1	441,2
199	C23H26N4O2S2			78%	6,2	455,2
200	C23H26N4OS2			79%	6,8	551,2
201	C29H28N4O2S			80%	7,0	497,3
202	C29H27ClN4O2S			81%	7,2	643,2
203	C29H26Cl2N4O2S			86%	7,6	677,2
204	C30H28N4O4S			82%	7,0	653,2
205	C29H27FN4O2S			72%	7,1	627,2



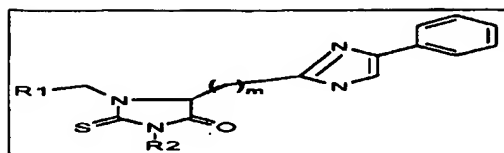
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
206	C30H30N4O2S			83%	7,2	511,3
207	C30H28ClN4O2S			87%	7,5	657,2
208	C32H34N4O4S			87%	6,9	571,3
209	C31H32N4O2S			83%	7,4	637,3
210	C27H26N4O3S			87%	6,6	599,2
211	C27H30N4O3S			59% +20%	6.5+6.6	491,2
212	C27H30N4O2S			81%	7,0	475,5
213	C28H32N4O2S			82%	7,2	601,2
214	C29H34N4O2S			83%	7,5	615,3
215	C28H33N5O3S			86%	5,0	520,3
216	C29H35N5O3S			86%	5,0	648,3
217	C29H37N5O2S			78%	5,1	632,3
218	C25H28N4O3S			87%	6,2	577,2
219	C26H30N4O3S			80%	6,4	591,3
220	C26H30N4O2S			85%	6,9	575,2



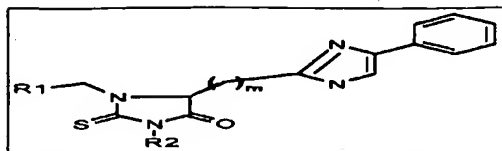
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
221	C30H31N5OS			77%	6,5	510,3
222	C30H30ClN5OS			66%	6,8	544,3
223	C30H29Cl2N5OS			69%	7,3	690,2
224	C31H31N5O3S			75%	6,4	668,3
225	C30H30FN5OS			52%	6,6	528,5
226	C31H33N5OS			82%	6,7	638,3
227	C31H32ClN5OS			85%	7,1	670,3
228	C33H37N5O3S			82%	6,4	696,3
229	C32H35N5OS			66%	7,0	650,3
230	C28H29N5O2S			77%	6,1	612,2
231	C28H33N5O2S			26%+48	5,8+5,9	616,3
232	C28H33N5OS			76%	6,4	600,3
233	C29H35N5OS			78%	6,7	614,3
234	C30H37N5OS			77%	4,6	645,3
235	C29H36N6O2S			85%	4,6	659,4



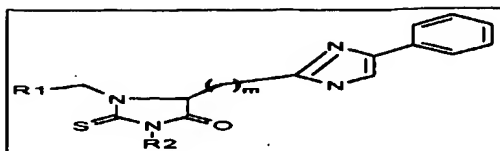
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
236	C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₂ S			84%	4,8	532,3
237	C ₃₀ H ₄₀ N ₆ O ₂ S			36%	5,5	590,3
238	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S			78%	5,7	492,3
239	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S			69%	6,3	588,3
240	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S			78%	6,3	476,3



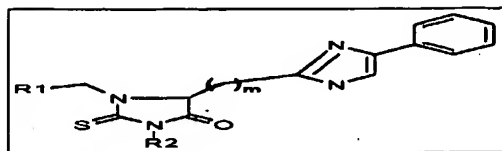
						Analyses	
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
241	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	2			93%	6,7	492,2
242	C ₃₁ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	2			87%	6,6	534,2
243	C ₃₅ H ₃₇ N ₅ O ₂ S	2			68%	7,9	576,3
244	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₂ S	2			88%	7,5	534,2
245	C ₂₉ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₂ S	2			92%	6,9	528,2
246	C ₂₉ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S	2			92%	6,8	510,2
247	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ O ₂ S	2			82%	7,6	594,1
248	C ₂₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₂ S	2			86%	7,5	580,1
249	C ₂₉ H ₂₂ Br ₃ N ₅ O ₂ S	2			76%	7,8	725,9
250	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	2			47%	7,1	520,2
251	C ₃₁ H ₂₃ F ₆ N ₅ O ₂ S	2			88%	7,8	628,2
252	C ₃₀ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₂ S	2			90%	7,3	580,2
253	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₃ S	2			86%	6,9	552,2
254	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	2			93%	6,8	522,2
255	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	2			88%	7,1	538,2



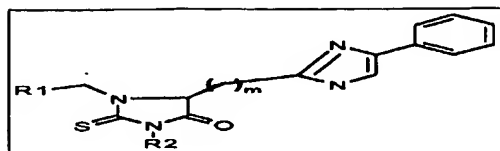
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
256	C29H24N6O3S	2			92%	6,9	537,2
257	C29H24N8OS	2			92%	7,1	533,2
258	C31H30N6OS	2			67%	6,7	268,2
259	C30H24N6OS	2			82%	6,7	517,2
260	C36H31N5O2S	2			86%	7,6	598,2
261	C29H29N5OS	2			78%	6,1	248,7
262	C31H31N5O2S	2			65%	6,0	269,7
263	C35H41N5OS	2			63%	7,5	290,8
264	C32H35N5OS	2			82%	7,0	269,8
265	C29H27F2N5OS	2			79%	6,4	268,7
266	C29H28FN5OS	2			73%	6,2	257,7
267	C29H26Cl3N5OS	2			87%	7,2	299,8
268	C29H27Cl2N5OS	2			70%	7,1	282,6
269	C29H26Br3N5QS	2			76%	7,3	365,5
270	C31H33N5OS	2			3%	6,6	262,7



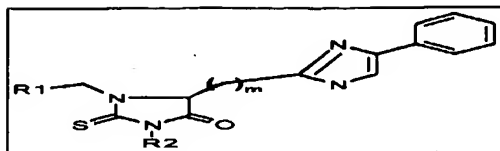
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
271	C31H27F6N5OS	2			39%	7,5	316,8
272	C30H28F3N5OS	2			64%	6,9	282,7
273	C31H33N5O3S	2			78%	6,3	278,7
274	C30H31N5O2S	2			45%	6,2	263,7
275	C30H31N5OS2	2			66%	6,5	271,7
276	C29H28N6O3S	2			67%	6,4	271,2
277	C29H28N8OS	2			62%	6,5	269,2
278	C31H34N6OS	2			37%	6,1	270,2
279	C30H28N6OS	2			49%	6,1	261,3
280	C36H35N5O2S	2			73%	7,2	301,8
281	C24H20N4OS2	1			89%	6,8	445,1
282	C26H22N4O2S2	1			88%	6,6	487,2
283	C30H32N4OS2	1			86%	7,9	529,2
284	C27H26N4OS2	1			96%	7,5	487,2
285	C24H18F2N4OS2	1			93%	6,7	481,1



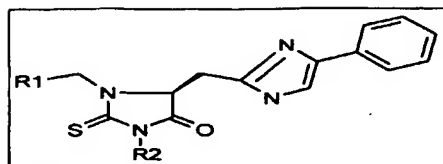
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
286	C24H19FN4OS2	1			90%	6,8	463,1
287	C24H17Cl3N4OS2	1			97%	7,5	547,0
288	C24H18Cl2N4OS2	1			90%	7,8	513,1
289	C24H17Br3N4OS2	1			92%	7,7	678,9
290	C26H24N4OS2	1			87%	7,0	473,2
291	C26H18F6N4OS2	1			91%	8,2	581,1
292	C25H19F3N4OS2	1			87%	7,5	513,1
293	C26H24N4O3S2	1			95%	8,8	505,2
294	C25H22N4O2S2	1			92%	6,7	475,1
295	C25H22N4OS3	1			89%	7,1	491,1
296	C24H19N5O3S2	1			88%	7,0	490,1
297	C24H19N7OS2	1			90%	7,1	486,2
298	C26H25N5OS2	1			86%	6,6	244,7
299	C25H19N5OS2	1			89%	6,8	470,1
300	C31H26N4O2S2	1			88%	7,7	551,2



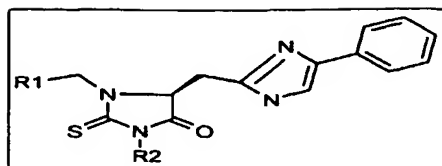
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
301	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	1			92%	6,7	469,2
302	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	1			91%	6,7	511,2
303	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₂ S	1			89%	8,0	553,3
304	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	1			95%	7,6	511,2
305	C ₂₇ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ S	1			95%	6,8	505,2
306	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	1			93%	6,9	487,2
307	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₂ S	1			93%	7,6	571,1
308	C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	1			85%	7,9	537,1
309	C ₂₇ H ₂₁ Br ₃ N ₄ O ₂ S	1			93%	7,8	702,9
310	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	1			88%	7,1	497,2
311	C ₂₉ H ₂₂ F ₆ N ₄ O ₂ S	1			93%	8,3	605,2
312	C ₂₈ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S	1			93%	7,5	537,1
313	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₄ S	1			96%	6,9	529,2
314	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	1			97%	6,8	499,2
315	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂	1			84%	7,2	515,2



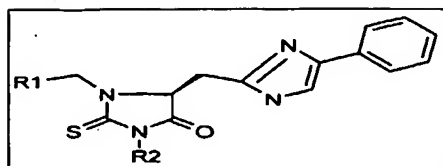
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
316	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	1			88%	7,1	514,2
317	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O ₂ S	1			94%	7,2	510,2
318	C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	1			89%	6,7	256,7
319	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	1			90%	6,8	494,2
320	C ₃₄ H ₃₀ N ₄ O ₃ S	1			89%	7,7	575,2



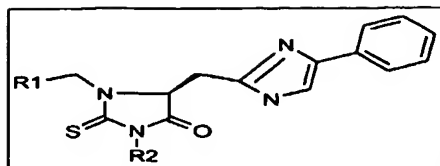
				Analyses		
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
321	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₃ S			91	7.2	492.2
322	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ S			91	7.5	526.2
323	C ₂₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ S			91	7.9	560.1
324	C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₃ S			92	7.0	536.2
325	C ₂₉ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S			93	7.3	510.2
326	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			92	7.4	506.2
327	C ₃₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₃ S			91	7.8	540.2
328	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			90	7.1	566.2
329	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₃ S			91	7.6	520.2
330	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₂ S			92	6.8	482.2
331	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			35+51	6.64+6.76	486.2
332	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			90	7.2	470.2
333	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₃ S			89	7.4	484.3
334	C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			90	7.7	498.3
335	C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₂ S			94	5.2	258.3



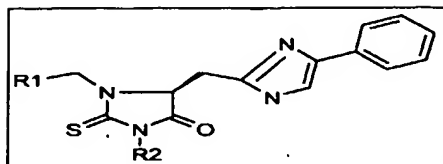
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
336	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₂ S			93	5,1	265,3
337	C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₂ S			85	5,3	258,3
338	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S			92	6,4	460,2
339	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			92	6,5	474,2
340	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			91	7,1	458,2
341	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			90	7,0	459,2
342	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S			89	7,4	493,1
343	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S			92	7,7	527,1
344	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S			88	6,9	503,2
345	C ₂₅ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S			91	7,1	477,2
346	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			89	7,3	473,2
347	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S			91	7,7	507,1
348	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			88	6,9	533,2
349	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₂ S			85	7,5	487,2
350	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S			93	6,6	448,1



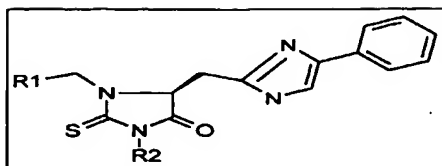
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
351	C23H24N4O2S2			36+50	8.34+8.48	453,2
352	C23H24N4O2S2			87	7,0	437,2
353	C24H26N4O2S2			84	7,3	451,2
354	C25H28N4O2S2			86	7,5	465,2
355	C24H27N5O2S2			91	5,0	241,7
356	C25H29N5O2S2			88	5,0	248,8
357	C25H31N5O2S2			61	5,1	241,8
358	C21H22N4O2S2			88	6,1	427,1
359	C22H24N4O2S2			87	6,3	441,1
360	C22H24N4O2S2			84	6,9	425,2
361	C28H26N4O2S			89	7,1	483,2
362	C28H25ClN4O2S			89	7,5	517,2
363	C28H24Cl2N4O2S			91	7,8	551,1
364	C29H26N4O4S			89	7,0	527,2
365	C28H25FN4O2S			85	7,2	501,2



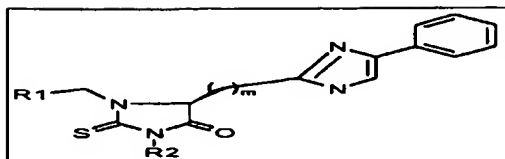
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
366	C29H28N4O2S			90	7,3	497,2
367	C29H27CIN4O2S			89	7,7	531,2
368	C31H32N4O4S			90	7,0	557,2
369	C30H30N4O2S			91	7,5	511,2
370	C26H24N4O3S			92	6,7	473,2
371	C26H28N4O3S			39+45	6.44+6.58	477,2
372	C26H28N4O2S			89	7,1	461,2
373	C27H30N4O2S			90	7,3	475,2
374	C28H32N4O2S			90	7,6	489,3
375	C27H31N5O3S			93	5,1	253,7
376	C28H33N5O3S			90	5,1	260,8
377	C28H35N5O2S			73	5,3	253,8
378	C24H26N4O3S			91	6,2	451,2
379	C25H28N4O3S			91	6,4	465,2
380	C25H28N4O2S			90	7,0	449,2



Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
381	C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₃ S			85	6,4	248,7
382	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₅ O ₃ S			85	6,9	265,7
383	C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ S			84	7,3	282,6
384	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₃ S			85	6,3	270,7
385	C ₂₉ H ₂₈ FN ₅ O ₃ S			88	6,5	257,7
386	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			84	6,7	255,6
387	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S			87	7,2	272,7
388	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₃ S			82	6,4	285,8
389	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			81	6,9	262,7
390	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			89	5,9	243,7
391	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S			43+43	5.68+5.86	245,7
392	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			83	6,4	237,7
393	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			83	6,7	244,7
394	C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₃ S			85	7,0	251,7
395	C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₂ S			87	4,6	259,8

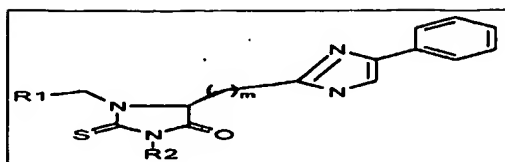


Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
396	C ₂₉ H ₃₆ N ₆ O ₂ S			84	4,6	267,2
397	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S			74	5,4	232,7
398	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S			83	5,6	239,7
399	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S			87	6,3	231,8

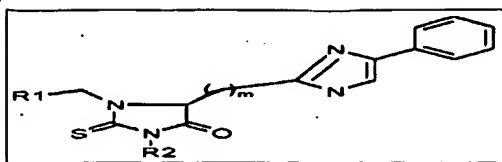


Analyses		

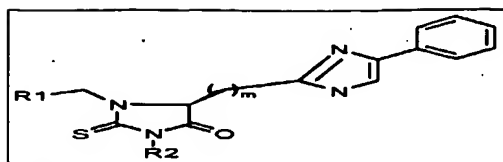
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
400	C30H34N6O3S	2			83%	7,8	559,2
401	C31H36N6O3S	2			82%	7,9	573,2
402	C32H38N6O3S	2			82%	8,0	587,3
403	C33H40N6O3S	2			81%	8,3	601,3
404	C34H42N6O3S	2			80%	8,5	615,3
405	C26H31N5O3S2	2			81%	7,8	528,2
406	C27H33N5O3S2	2			83%	7,8	540,2
407	C28H35N5O3S2	2			88%	7,9	554,2
408	C29H37N5O3S2	2			86%	8,2	568,2
409	C30H39N5O3S2	2			86%	8,4	582,3
410	C29H35N5O4S	2			87%	7,7	550,3
411	C30H37N5O4S	2			87%	7,9	564,3
412	C31H39N5O4S	2			92%	8,0	578,3
413	C32H41N5O4S	2			89%	8,3	592,3
414	C33H43N5O4S	2			88%	8,5	606,3



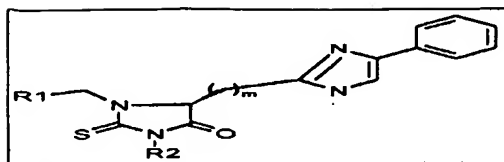
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
415	C30H38N6O3S	2			83%	7,0	563,3
416	C31H40N6O3S	2			85%	7,2	577,3
417	C32H42N6O3S	2			88%	7,4	591,3
418	C33H44N6O3S	2			88%	7,7	303,3
419	C34H46N6O3S	2			88%	7,9	310,4
420	C29H32N6O3S	2			78%	7,9	545,2
421	C30H34N6O3S	2			81%	8,0	559,2
422	C31H36N6O3S	2			84%	8,1	573,3
423	C32H38N6O3S	2			82%	8,3	587,3
424	C33H40N6O3S	2			86%	8,5	601,3
425	C25H29N5O3S2	2			80%	7,7	512,2
426	C26H31N5O3S2	2			82%	7,8	526,2
427	C27H33N5O3S2	2			87%	7,9	540,2
428	C28H35N5O3S2	2			86%	8,2	554,2
429	C29H37N5O3S2	2			84%	8,4	568,2



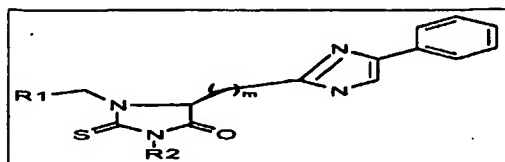
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
430	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₄ S	2			86%	7,8	536,3
431	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₄ S	2			85%	7,9	550,3
432	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₄ S	2			92%	8,0	564,3
433	C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₄ S	2			90%	8,2	578,3
434	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₄ S	2			90%	8,5	592,3
435	C ₂₉ H ₃₆ N ₆ O ₃ S	2			80%	6,9	549,3
436	C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₃ S	2			78%	7,1	563,3
437	C ₃₁ H ₄₀ N ₆ O ₃ S	2			84%	7,3	577,3
438	C ₃₂ H ₄₂ N ₆ O ₃ S	2			83%	7,5	591,3
439	C ₃₃ H ₄₄ N ₆ O ₃ S	2			85%	7,8	605,3
440	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	1			76%	5,4	459,2
441	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	1			61%	5,4	473,3
442	C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₃ S	1			75%	5,6	487,3
443	C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₃ S	1			32%	5,7	501,3
444	C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₃ S	1			59%	5,9	515,3



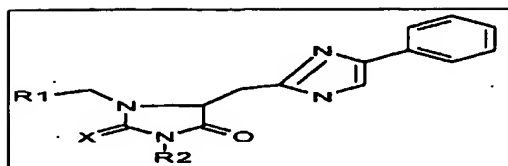
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
445	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂	1			78%	5,1	426,2
446	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ S ₂	1			79%	5,2	440,2
447	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂	1			84%	5,4	227,6
448	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂	1			84%	5,5	234,7
449	C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂	1			83%	5,7	241,7
450	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	1			88%	5,3	450,2
451	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	1			96%	5,4	464,2
452	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S	1			90%	5,6	239,7
453	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S	1			90%	5,7	246,7
454	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₂ S	1			91%	5,9	253,7
455	C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S	1			84%	4,8	232,2
456	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂ S	1			89%	4,9	238,8
457	C ₂₇ H ₃₄ N ₆ O ₂ S	1			88%	5,0	246,1
458	C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₂ S	1			93%	5,2	252,9
459	C ₂₉ H ₃₈ N ₆ O ₂ S	1			93%	5,4	260,1



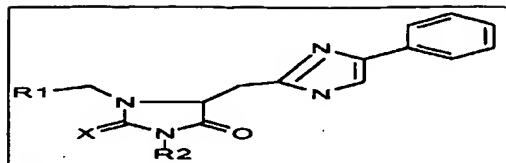
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
460	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	1			68%	5,6	445,2
461	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₂ S	1			55%	5,5	459,2
462	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	1			55%	5,6	473,3
463	C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂ S	1			48%	5,7	487,3
464	C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₂ S	1			44%	5,9	501,2
465	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂	1			84%	5,3	412,1
466	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂	1			86%	5,2	426,2
467	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ S ₂	1			90%	5,3	440,2
468	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂	1			79%	5,5	227,7
469	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂	1			91%	5,7	234,8
470	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	1			92%	5,5	438,2
471	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	1			88%	5,4	450,2
472	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	1			83%	5,5	464,3
473	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S	1			92%	5,6	478,3
474	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S	1			95%	5,8	248,7



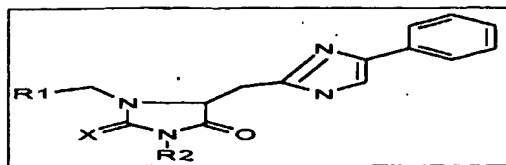
Ex. n°	Formule brute	m	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
475	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	1			87%	4,9	224,7
476	C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S	1			80%	4,8	231,9
477	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂ S	1			84%	4,9	238,9
478	C ₂₇ H ₃₄ N ₆ O ₂ S	1			90%	5,0	245,7
479	C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₂ S	1			91%	5,2	505,3



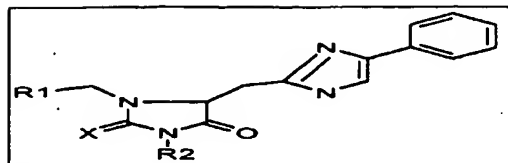
Analyses						
Ex. n°	Formule brute	X	R1	R2	Pureté	tr (min)
480	C30H34N6O3S	S			86%	5,4
481	C31H36N6O3S	S			88%	5,5
482	C32H38N6O3S	S			88%	5,5
483	C33H40N6O3S	S			89%	5,7
484	C34H42N6O3S	S			91%	5,8
485	C35H36N6O3S	S			91%	5,6
486	C31H34N6O4S	S			56%	5,6
487	C32H36N6O4S	S			73%	5,6
488	C33H38N6O4S	S			79%	5,7
489	C34H40N6O4S	S			71%	5,9
490	C35H42N6O4S	S			81%	6,0
491	C36H36N6O4S	S			60%	5,8
492	C30H34N6O3S	S			83%	5,4
493	C31H36N6O3S	S			87%	5,5
494	C32H38N6O3S	S			87%	5,5



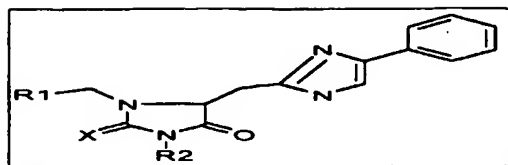
Ex. n°	Formule brute	X	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
495	C33H40N6O3S	S			87%	5,7	601,3
496	C34H42N6O3S	S			88%	5,8	615,3
497	C35H36N6O3S	S			89%	5,6	621,3
498	C31H34N6O4S	S			71%	5,6	587,2
499	C32H36N6O4S	S			45%	5,6	601,2
500	C33H38N6O4S	S			75%	5,7	615,3
501	C34H40N6O4S	S			68%	5,9	629,3
502	C35H42N6O4S	S			76%	6,0	643,3
503	C36H36N6O4S	S			55%	5,8	649,3
504	C30H34N6O4	O			88%	4,9	543,3
505	C31H36N6O4	O			88%	5,0	557,3
506	C32H38N6O4	O			85%	5,0	571,3
507	C33H40N6O4	O			86%	5,2	585,3
508	C31H34N6O5	O			79%	4,9	571,2
509	C32H36N6O5	O			56%	5,0	585,3



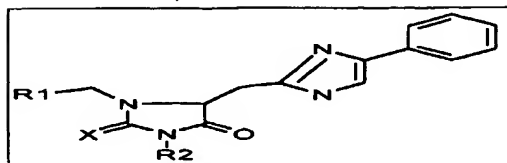
Ex. n°	Formule brute	X	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
510	C33H38N6O5	O			77%	5,1	599,3
511	C34H40N6O5	O			74%	5,2	613,3
512	C30H34N6O4	O			90%	4,9	543,3
513	C31H36N6O4	O			90%	5,0	557,3
514	C32H38N6O4	O			89%	5,0	571,3
515	C33H40N6O4	O			91%	5,2	585,3
516	C31H34N6O5	O			76%	4,9	571,2
517	C32H36N6O5	O			81%	5,0	585,3
518	C33H38N6O5	O			74%	5,1	599,3
519	C34H40N6O5	O			75%	5,2	613,3
520	C25H26N6OS	S			93%	6,8	459,2
521	C26H28N6OS	S			93%	6,6	473,2
522	C27H30N6OS	S			90%	6,7	487,2
523	C28H32N6OS	S			92%	6,8	501,2
524	C29H34N6OS	S			92%	6,9	515,2



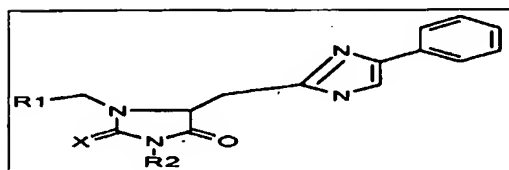
Ex. n°	Formule brute	X	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
525	C30H28N6OS	S			89%	6,8	521,2
526	C26H26N6O2S	S			83%	7,1	487,2
527	C27H28N6O2S	S			87%	6,8	501,2
528	C28H30N6O2S	S			85%	6,9	515,2
529	C29H32N6O2S	S			79%	7,0	529,2
530	C30H34N6O2S	S			91%	7,2	543,2
531	C31H28N6O2S	S			80%	7,1	549,2
532	C25H26N6OS	S			91%	6,8	459,2
533	C26H28N6OS	S			89%	6,6	473,2
534	C27H30N6OS	S			93%	6,7	487,2
535	C28H32N6OS	S			91%	6,8	501,2
536	C29H34N6OS	S			91%	6,9	515,2
537	C30H28N6OS	S			87%	6,8	521,2
538	C26H26N6O2S	S			90%	7,0	487,2
539	C27H28N6O2S	S			61%	6,8	501,2



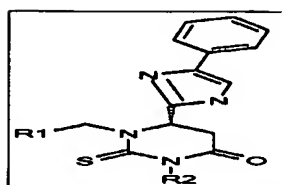
Ex. n°	Formule brute	X	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
540	C28H30N6O2S	S			87%	6,9	515,2
541	C29H32N6O2S	S			83%	7,0	529,2
542	C30H34N6O2S	S			93%	7,2	543,2
543	C31H28N6O2S	S			78%	7,1	549,2
544	C25H26N6O2	O			91%	6,1	443,2
545	C26H28N6O2	O			90%	6,1	457,2
546	C27H30N6O2	O			87%	6,1	471,2
547	C28H32N6O2	O			88%	6,2	485,2
548	C26H26N6O3	O			93%	6,2	471,2
549	C27H28N6O3	O			91%	6,1	485,2
550	C28H30N6O3	O			81%	6,2	499,2
551	C29H32N6O3	O			82%	6,3	513,2
552	C25H26N6O2	O			91%	6,1	443,2
553	C26H28N6O2	O			91%	6,1	457,2
554	C27H30N6O2	O			89%	6,1	471,2



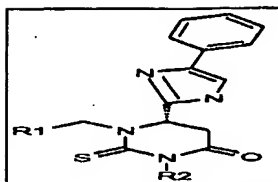
Ex. n°	Formule brute	X	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
555	C28H32N6O2	O			91%	6,1	485,2
556	C26H26N6O3	O			93%	6,2	471,2
557	C27H28N6O3	O			95%	6,1	485,2
558	C28H30N6O3	O			85%	6,2	499,2
559	C29H32N6O3	O			85%	6,3	513,2



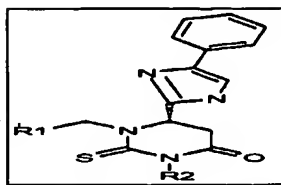
			Analyses				
Ex. n°	Formule brute	X	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
560	C24H24N6OS	S			84%	3,6	445,2
561	C26H28N6OS	S			92%	3,5	473,3
562	C27H30N6OS	S			83%	3,6	487,3
563	C28H32N6OS	S			88%	3,7	501,3
564	C29H26N6OS	S			59%	3,7	507,2
565	C24H24N6O2	O			87%	3,2	429,2
566	C25H26N6O2	O			92%	3,1	443,3
567	C26H28N6O2	O			97%	3,1	457,3
568	C27H30N6O2	O			90%	3,1	471,3
569	C24H24N6O2	O			91%	3,1	429,2
570	C25H26N6O2	O			97%	3,1	443,3
571	C26H28N6O2	O			95%	3,1	457,3
572	C27H30N6O2	O			95%	3,2	471,3



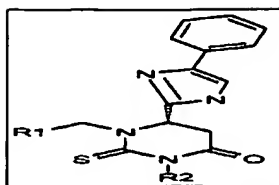
					Analyses	
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
573	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₅ S			93%	6,7	482,2
574	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₅ S			93%	7,2	526,2
575	C ₂₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S			93%	7,6	560,1
576	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₅ S			94%	7,0	506,2
577	C ₂₉ H ₂₄ FN ₅ O ₅ S			95%	6,9	510,3
578	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₅ S			90%	6,9	506,3
579	C ₃₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₅ S			92%	7,4	540,2
580	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			88%	6,4	566,3
581	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₅ S			87%	7,1	520,2
582	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₂ S			93%	6,2	482,2
583	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			38+45%	5.6+5.71	486,3
584	C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₂ S			87%	4,6	515,3
585	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₂ S			84%	4,5	529,3
586	C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₅ S			89%	4,7	515,3
587	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S			90%	5.18m	480,3



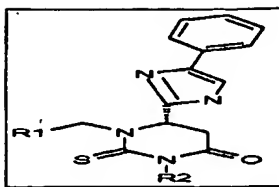
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
588	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			87%	5,6	474,3
589	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			89%	6,7	459,2
590	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S			87%	7,2	493,2
591	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S			90%	7,6	527,1
592	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			83%	7,0	473,2
593	C ₂₅ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S			88%	6,9	477,2
594	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			80%	7,0	473,2
595	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S			79%	7,4	507,2
596	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			82%	6,4	533,2
597	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₂ S			79%	7,2	487,2
598	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S			80%	6,2	449,2
599	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			31+32%	5.7+5.86	453,2
600	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			80%	4,3	241,7
601	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S			81%	4,3	248,8
602	C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₂ S			81%	4,5	482,3



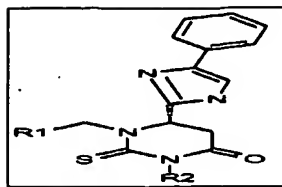
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
603	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂			79%	5,6	427,1
604	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂			78%	5,9	441,2
605	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ S			89%	6,8	483,2
606	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ S			90%	7,2	517,2
607	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S			91%	7,7	551,1
608	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			88%	7,0	497,3
609	C ₂₈ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S			89%	6,9	501,2
610	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			87%	7,0	497,3
611	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ S			90%	7,5	531,2
612	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₄ S			91%	6,5	557,2
613	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ S			87%	7,2	511,3
614	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₃ S			89%	6,3	473,2
615	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			39+43%	5.7+5.85	477,2
616	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			34%	4,5	506,3
617	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			79%	4,4	520,3



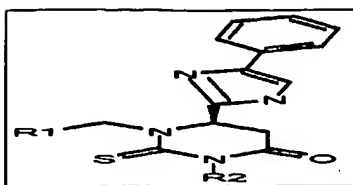
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
618	C28H35N5O2S			76%	4,6	506,3
619	C24H26N4O3S			85%	5,7	451,2
620	C25H28N4O3S			84%	6,9	465,2
621	C29H29N5OS			89%	5,9	248,8
622	C29H28ClN5OS			89%	6,4	265,7
623	C29H27Cl2N5OS			93%	6,9	282,7
624	C30H31N5OS			90%	6,2	255,8
625	C29H28FN5OS			92%	6,1	257,8
626	C30H31N5OS			87%	6,2	255,8
627	C30H30ClN5OS			90%	6,8	272,7
628	C32H35N5O3S			87%	6,6	285,8
629	C31H33N5OS			88%	6,4	262,8
630	C27H27N5O2S			89%	5,4	243,7
631	C27H31N5O2S			31+37%	5.26+5.33	245,6
632	C28H34N6O2S			79%	3,7	260,3



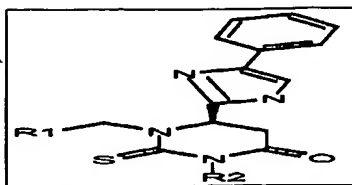
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
633	C29H36N6O2S			77%	3,7	267,3
634	C29H38N6OS			78%	3,9	260,2
635	C25H28N5O2S			80%	4,9	232,7
636	C26H31N5O2S			79%	5,0	239,7
637	C28H23F3N4O2S			88%	7,4	537,2
638	C28H22ClF3N4O2S			90%	7,8	571,1
639	C28H21Cl2F3N4O2S			92%	8,3	605,1
640	C29H25F3N4O2S			89%	7,6	551,2
641	C28H22F4N4O2S			89%	7,5	555,2
642	C29H25F3N4O2S			88%	7,7	551,2
643	C29H24ClF3N4O2S			90%	8,1	585,1
644	C31H29F3N4O4S			92%	7,2	611,2
645	C30H27F3N4O2S			86%	7,8	565,2
646	C26H21F3N4O3S			88%	7,0	527,2
647	C26H25F3N4O3S			44+42%	6.59+8.7	531,2



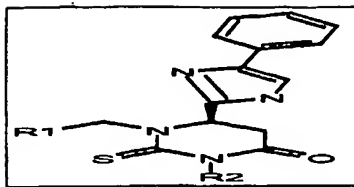
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
648	C27H28F3N5O3S			81%	5,0	280,8
649	C28H30F3N5O3S			82%	5,0	287,8
650	C28H32F3N5O2S			86%	5,2	280,8
651	C24H23F3N4O3S			90%	6,6	505,2
652	C25H25F3N4O3S			88%	6,8	519,2



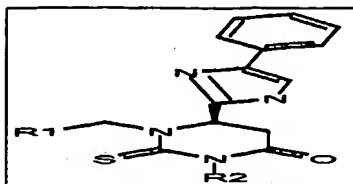
				Analyses		
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
653	C29H32N6O3S			88%	6,4	545,3
654	C30H34N6O3S			90%	6,3	559,3
655	C31H36N6O3S			89%	6,3	573,3
656	C32H38N6O3S			91%	6,5	587,3
657	C33H40N6O3S			91%	6,8	601,3
658	C25H29N5O3S2			78%	6,7	512,3
659	C26H31N5O3S2			87%	6,5	526,3
660	C27H33N5O3S2			86%	6,6	540,3
661	C28H35N5O3S2			84%	6,8	554,3
662	C29H37N5O3S2			83%	7,0	568,3
663	C28H33N5O4S			83%	6,7	536,3
664	C29H35N5O4S			88%	6,6	550,3
665	C30H37N5O4S			84%	6,6	564,3
666	C31H39N5O4S			88%	6,8	578,3
667	C32H41N5O4S			88%	7,0	592,3



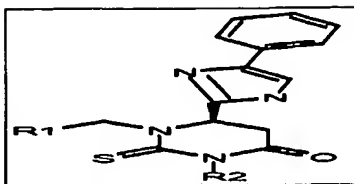
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
668	C29H36N6O3S			82%	5,8	549,3
669	C30H38N6O3S			80%	5,7	563,3
670	C31H40N6O3S			84%	5,8	577,3
671	C32H42N6O3S			84%	6,0	591,4
672	C33H44N6O3S			84%	6,3	605,4
673	C28H30F3N5O4S			82%	7,5	580,3
674	C29H32F3N5O4S			81%	7,3	604,3
675	C30H34F3N5O4S			84%	7,4	618,3
676	C31H36F3N5O4S			86%	7,5	632,3
677	C32H38F3N5O4S			88%	7,7	646,3
678	C29H34N6O4S			81%	5,8	563,3
679	C30H36N6O4S			81%	5,8	577,3
680	C31H38N6O4S			82%	5,8	591,3
681	C32H40N6O4S			82%	6,0	605,3
682	C33H42N6O4S			83%	6,2	619,4



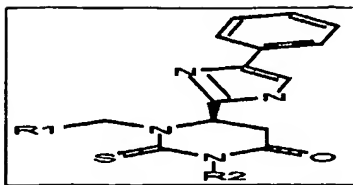
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
683	C27H30N6O5S			77%	6,9	551,3
684	C28H32N6O5S			75%	6,8	565,3
685	C29H34N6O5S			81%	6,9	579,3
686	C30H36N6O5S			82%	7,0	593,3
687	C31H38N6O5S			82%	7,3	607,3
688	C27H37N5O3S			77%	7,5	512,3
689	C28H39N5O3S			71%	7,3	526,4
690	C29H41N5O3S			76%	7,3	540,3
691	C30H43N5O3S			74%	7,5	554,4
692	C31H45N5O3S			74%	7,7	568,4
693	C24H24N6OS			47%	4,2	445,3
694	C25H26N6OS			45%	3,9	459,3
695	C26H28N6OS			52%	4,0	473,3
696	C27H30N6OS			43%	4,1	487,3
697	C28H32N6OS			38%	4,3	501,3



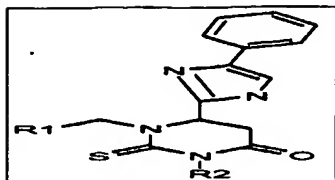
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
698	C20H21N5OS2			78%	4,1	412,2
699	C21H23N5OS2			81%	4,0	426,3
700	C22H25N5OS2			84%	4,1	440,2
701	C23H27N5OS2			88%	4,2	454,3
702	C24H29N5OS2			85%	4,3	468,3
703	C23H25N5O2S			82%	4,2	438,3
704	C24H27N5O2S			84%	4,1	450,3
705	C25H29N5O2S			88%	4,2	464,3
706	C26H31N5O2S			88%	4,3	478,3
707	C27H33N5O2S			87%	4,4	492,3
708	C24H28N6OS			80%	3,5	449,3
709	C25H30N6OS			83%	3,4	436,3
710	C26H32N6OS			84%	3,5	477,3
711	C27H34N6OS			84%	3,6	491,3
712	C28H36N6OS			85%	3,8	505,3



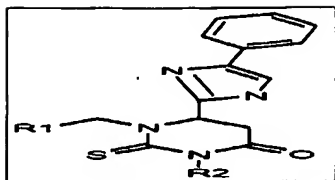
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
713	C23H22F3N5O2S			83%	4,8	490,3
714	C24H24F3N5O2S			84%	4,8	504,2
715	C25H26F3N5O2S			88%	4,8	518,2
716	C26H28F3N5O2S			91%	4,9	532,2
717	C27H30F3N5O2S			90%	5,0	546,2
718	C24H26N6O2S			70%	3,6	463,3
719	C25H28N6O2S			82%	3,5	477,3
720	C26H30N6O2S			83%	3,5	491,3
721	C27H32N6O2S			89%	3,7	505,3
722	C28H34N6O2S			89%	3,8	519,3
723	C22H22N6O3S			81%	4,3	451,2
724	C23H24N6O3S			80%	4,3	465,2
725	C24H26N6O3S			89%	4,3	479,2
726	C25H28N6O3S			86%	4,4	493,3
727	C26H30N6O3S			88%	4,5	507,3



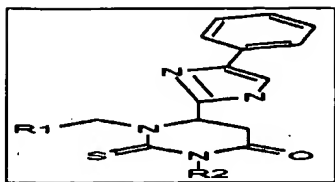
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
728	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₅ S			79%	4,8	412,3
729	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₅ S			75%	4,6	426,3
730	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₅ S			78%	4,6	440,3
731	C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O ₅ S			78%	4,7	454,3
732	C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₅ S			83.8%	5,0	468,2



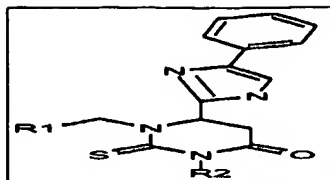
						Analyses	
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺	
733	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S			45%	4,7	493,2	
734	C ₂₉ H ₂₆ N ₆ O ₂ S			57%	4,2	507,3	
735	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₂ S			69%	4,7	460,2	
736	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S			77%	4,2	474,2	
737	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S			73%	4,8	484,3	
738	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			76%	4,3	497,3	
739	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S			67%	3,9	497,3	
740	C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₂ S			62%	3,6	511,3	
741	C ₂₇ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ S			61%	5,7	538,2	
742	C ₂₈ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₂ S			75%	4,9	552,2	
743	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₂ S			57%	4,0	511,2	
744	C ₂₉ H ₂₈ N ₆ O ₂ S			60%	3,7	525,3	
745	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O ₃ S			70%	5,0	499,2	
746	C ₂₇ H ₂₄ N ₆ O ₃ S			65%	4,4	513,2	
747	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂ S			78%	5,4	460,3	



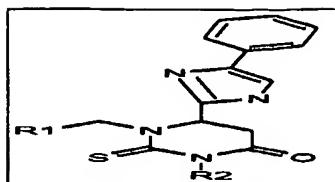
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
748	C27H31N5OS			80%	4,7	474,3
749	C34H34N6O3S			86%	6,8	593,3
750	C33H32N6O3S			82%	6,5	607,3
751	C30H31N5O3S2			77%	6,7	560,2
752	C29H28N5O3S2			77%	6,7	574,2
753	C33H35N5O4S			81%	6,8	584,3
754	C32H33N5O4S			76%	6,7	598,3
755	C34H38N6O3S			77%	5,9	597,3
756	C33H36N6O3S			74%	5,8	611,3
757	C33H32F3N5O4S			76%	7,4	638,3
758	C32H30F3N5O4S			74%	7,3	652,3
759	C34H36N6O4S			78%	6,1	611,3
760	C33H34N6O4S			76%	6,0	625,3
761	C32H32N6O5S			74%	6,9	599,2
762	C31H30N6O5S			69%	6,8	613,3



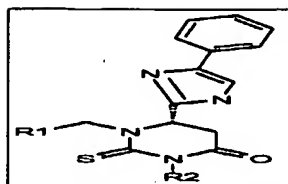
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
763	C32H39N5O3S			78%	7,3	560,3
764	C31H37N5O3S			74%	7,5	574,3
765	C31H34N6O4S			78%	6,9	587,2
766	C32H36N6O4S			86%	6,8	601,3
767	C33H38N6O4S			81%	6,8	615,3
768	C34H40N6O4S			84%	7,0	629,3
769	C35H42N6O4S			78%	7,2	643,4
770	C36H36N6O4S			83%	6,8	649,3
771	C31H34N6O4S			81%	6,9	587,2
772	C32H36N6O4S			76%	6,8	601,3
773	C33H38N6O4S			82%	6,8	615,3
774	C34H40N6O4S			84%	7,0	629,3
775	C35H42N6O4S			73%	7,2	643,3
776	C36H36N6O4S			71%	6,8	649,3
777	C26H26N6O2S			84%	4,4	487,3



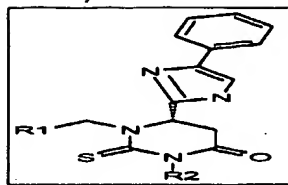
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
778	C27H28N6O2S			85%	4,4	501,3
779	C28H30N6O2S			65%	4,4	515,3
780	C29H32N6O2S			75%	4,6	529,3
781	C30H34N6O2S			84%	4,7	543,3
782	C31H28N6O2S			82%	4,5	549,3
783	C26H26N6O2S			87%	4,4	487,3
784	C27H28N6O2S			87%	4,4	501,3
785	C28H30N6O2S			83%	4,4	515,3
786	C29H32N6O2S			91%	4,5	529,3
787	C30H34N6O2S			84%	4,7	543,3
788	C31H28N6O2S			79%	4,5	549,3
789	C24H24N6OS			42%	4,3	445,3
790	C25H26N6OS			72%	4,1	459,3
791	C26H28N6OS			87%	4,1	473,4
792	C27H30N6OS			88%	4,3	487,4



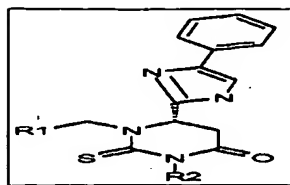
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
793	C28H32N6OS			92%	4,4	501,4
794	C29H26N6OS			78%	4,3	507,3
795	C24H24N6OS			48%	4,3	445,3
796	C25H26N6OS			71%	4,1	459,3
797	C28H28N6OS			93%	4,1	473,4
798	C27H30N6OS			94%	4,3	487,4
799	C28H32N6OS			86%	4,5	501,4
800	C29H26N6OS			77%	4,3	507,3



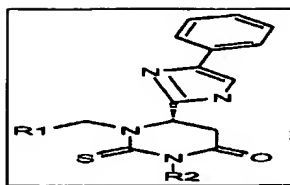
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Analyses		
				Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
801	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ S			96%	7,7	495,3
802	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ S			97%	8,1	529,3
803	C ₃₀ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S			99%	8,6	563,2
804	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₂ S			95%	7,9	509,3
805	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S			96%	7,8	513,3
806	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₂ S			93%	7,9	509,3
807	C ₃₁ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ S			95%	8,4	543,3
808	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₃ S			93%	7,4	569,3
809	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₂ S			94%	8,1	523,3
810	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			96%	7,2	485,3
811	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₂ S			37+44%	6.7+6.84	489,3
812	C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₂ S			88%	5,3	518,3
813	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₂ S			94%	5,3	532,4
814	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₂ S			89%	5,4	518,4
815	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ S			92%	6,7	463,3



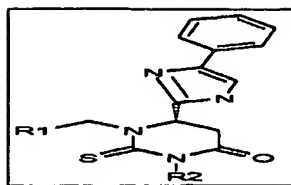
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
816	C27H32N4O2S			91%	6,9	477,3
817	C29H27N5O2S			93%	6,0	510,3
818	C29H26ClN5O2S			87%	6,5	544,2
819	C29H25Cl2N5O2S			74%	6,9	578,2
820	C30H29N5O2S			94%	6,2	524,3
821	C29H26FN5O2S			94%	6,2	528,3
822	C30H29N5O2S			93%	6,3	524,3
823	C30H28ClN5O2S			93%	6,7	558,2
824	C32H33N5O4S			91%	5,7	584,3
825	C31H31N5O2S			89%	6,6	538,3
826	C27H25N5O3S			90%	5,5	500,3
827	C27H29N5O3S			27%+24	4,99+5,1	504,3
828	C28H32N6O3S			85%	3,9	533,3
829	C29H34N6O3S			87%	3,9	547,3
830	C29H36N6O2S			88%	4,1	533,3



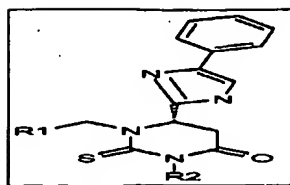
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
831	C25H27N5O3S			92%	4,9	478,3
832	C26H29N5O3S			93%	5,1	492,3
833	C27H23N5O3S			93%	7,0	498,3
834	C27H22ClN5O3S			85%	7,4	532,2
835	C27H21Cl2N5O3S			88%	7,8	566,1
836	C28H25N5O3S			90%	7,3	512,3
837	C27H22FN5O3S			88%	7,1	516,2
838	C28H25N5O3S			90%	7,3	512,3
839	C28H24ClN5O3S			91%	7,8	546,2
840	C30H29N5O5S			92%	6,8	572,2
841	C28H27N5O3S			94%	7,5	526,3
842	C25H21N5O4S			89%	6,6	488,2
843	C25H25N5O4S			46%+46	6.24+8.4	492,3
844	C26H28N6O4S			82%	4,6	521,3
845	C27H30N6O4S			84%	4,6	535,3



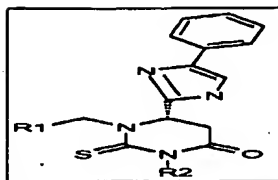
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
846	C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₃ S			76%	4,8	521,3
847	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₄ S			90%	6,1	468,2
848	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₄ S			90%	6,3	480,3
849	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₂ S			87%	6,1	460,2
850	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S			53%	6,6	494,1
851	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O ₂ S			85%	7,0	528,0
852	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S			79%	6,2	474,1
853	C ₂₄ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S			76%	6,2	478,1
854	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S			74%	6,4	474,1
855	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S			82%	6,9	508,1
856	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			73%	5,8	534,1
857	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂ S			74%	6,6	488,1
858	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₂ S			77%	5,5	450,1
859	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ S			23+25%	5.2+5.33	454,1
860	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S			78%	3,9	483,2



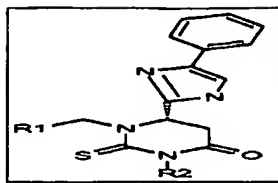
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
861	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S ₂			68%	3,9	497,2
862	C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₂ S ₂			59%	4,1	483,2
863	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂			68%	5,0	428,1
864	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂			65%	5,3	442,1
865	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃			97%	7,4	459,2
866	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₃			98%	7,9	493,2
867	C ₂₇ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₃			97%	8,4	527,1
868	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₃			98%	7,6	473,2
869	C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₃			96%	7,6	477,2
870	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₃			94%	7,7	473,2
871	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₃			96%	8,3	507,2
872	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₃ S			94%	7,2	533,2
873	C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₃			91%	7,9	487,2
874	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			95%	6,9	449,2
875	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ S			38+8%	6.9+7.04	453,2



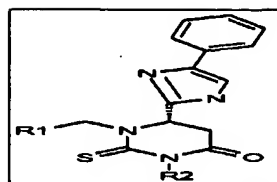
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
876	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂ S			94%	5,0	482,2
877	C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₂ S			93%	5,0	496,3
878	C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₂ S			94%	5,2	482,3
879	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S			95%	6,5	427,2
880	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S			97%	6,7	441,2



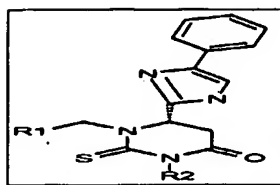
				Analyses		
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
881	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ S			78%	7,7	515,2
882	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			59%	7,2	481,2
883	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₃ S			63%	8,6	617,2
884	C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₂ S			61%	7,1	523,2
885	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₃ S			60%	7,9	523,3
886	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			28%	6,7	524,2
887	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			53%	7,6	526,2
888	C ₂₉ H ₂₇ BrN ₄ O ₃ S			68%	7,8	559,1
889	C ₂₉ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ S			62%	7,3	517,2
890	C ₂₉ H ₂₇ N ₇ O ₃ S			64%	7,6	522,2
891	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			66%	7,3	506,2
892	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			62%	7,1	525,2
893	C ₂₉ H ₂₆ ClN ₅ O ₃ S			55%	7,9	560,1
894	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₃ S			59%	8,1	537,3
895	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃ S			67%	7,9	565,2



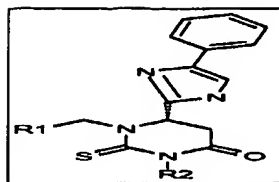
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
896	C31H32N4O5S			57%	7,7	509,2
897	C28H24ClN5O2S			64%	6,2	530,1
898	C28H25N5O2S			64%	5,6	496,2
899	C30H29N5O2S			52%	7,1	632,2
900	C30H27N5O3S			57%	5,5	538,2
901	C31H31N5O2S			65%	8,4	538,2
902	C30H30N6O2S			29%	5,0	539,2
903	C28H24N6O4S			51%	6,0	541,2
904	C28H24BrN5O2S			72%	6,3	574,0
905	C28H23F2N5O2S			66%	5,7	532,2
906	C28H24N8O2S			52%	6,1	537,2
907	C29H24N6O2S			65%	5,7	521,1
908	C29H25N5O4S			66%	5,5	540,1
909	C28H23ClN6O4S			55%	6,4	575,1
910	C32H33N5O2S			64%	6,6	552,2



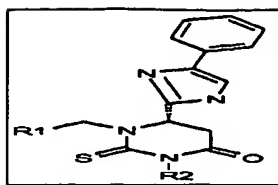
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
911	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₂ S			68%	6,5	580,1
912	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₂ S			68%	6,1	524,2
913	C ₂₆ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ S			60%	7,0	518,1
914	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃ S			63%	6,6	484,2
915	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₃ S			41%	7,8	620,1
916	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₄ S			51%	6,4	528,1
917	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			64%	7,3	528,2
918	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₃ S			21%	6,2	527,2
919	C ₂₆ H ₂₀ N ₆ O ₅ S			27%	6,8	529,1
920	C ₂₆ H ₂₀ BrN ₅ O ₃ S			61%	7,2	562,0
921	C ₂₆ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₃ S			55%	6,6	520,1
922	C ₂₆ H ₂₀ N ₈ O ₃ S			61%	7,0	525,1
923	C ₂₇ H ₂₀ N ₆ O ₃ S			50%	6,6	509,1
924	C ₂₇ H ₂₁ N ₅ O ₅ S			68%	6,5	528,1
925	C ₂₆ H ₁₉ ClN ₆ O ₅ S			44%	7,2	563,1



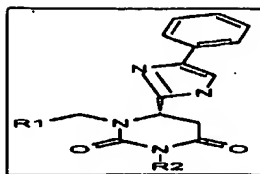
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
926	C30H29N5O3S			60%	7,5	540,2
927	C27H23N5O3S			62%	7,3	568,1
928	C28H25N5O3S			60%	7,0	512,2
929	C23H18ClN5OS2			28%	6,4	480,1
930	C23H19N5OS2			22%	5,8	446,1
931	C25H23N5OS2			34%	7,3	582,1
932	C25H21N5O2S2			25%	5,7	488,1
933	C26H25N5OS2			21%	6,6	488,1
934	C25H24N6OS2			13%	5,3	489,1
935	C23H18N6O3S2			23%	6,2	491,1
936	C23H18BrN5OS2			38%	6,5	524,0
937	C23H17F2N5OS2			58%	5,8	482,1
938	C23H18N8OS2			28%	6,3	487,1
939	C24H18N6OS2			32%	5,9	471,1
940	C24H19N5O3S2			23%	5,7	490,1



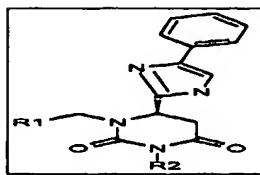
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
941	C23H17ClN6O3S2			33%	6,7	525,0
942	C27H27N5OS2			29%	6,8	502,2
943	C24H21N5OS2			35%	6,7	530,1
944	C25H23N5OS2			16%	6,3	474,1
945	C26H27ClN4OS			61%	7,5	479,2
946	C26H28N4OS			54%	7,0	445,2
947	C28H32N4OS			61%	8,4	581,1
948	C28H30N4O2S			49%	6,9	487,2
949	C29H34N4OS			57%	7,7	487,2
950	C28H33N5OS			16%	6,4	488,2
951	C26H27N5O3S			44%	7,4	490,2
952	C26H27BrN4OS			70%	7,6	523,1
953	C26H26F2N4OS			61%	7,0	481,2
954	C26H27N7OS			66%	7,4	486,2
955	C27H27N5OS			68%	7,1	470,2



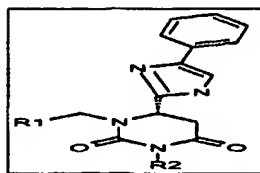
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
956	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			63%	8,9	489,2
957	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₅ O ₃ S			66%	7,7	524,1
958	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₃ S			58%	7,9	501,3
959	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃ S			64%	7,7	529,2
960	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₃ S			48%	7,5	473,2



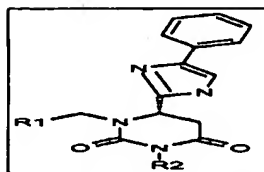
				Analyses		
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
961	C30H30N4O3			57%	10,5	495,2
962	C30H27F3N4O2			69%	11,6	533,2
963	C29H28N4O2			69%	10,4	465,2
964	C29H27N5O4			61%	11,0	510,2
965	C30H29ClN4O2			74%	11,6	513,2
966	C32H32N4O4			52%	11,0	537,2
967	C29H27BrN4O2			76%	11,2	543,1
968	C29H27FN4O2			60%	10,7	483,2
969	C29H26Cl2N4O2			68%	11,9	533,1
970	C31H30N4O3			71%	10,3	507,2
971	C30H30N4O2S			72%	10,9	511,2
972	C30H27F3N4O3			77%	11,6	549,2
973	C29H27BrN4O2			66%	11,3	543,1
974	C32H34N4O2			85%	11,5	507,3
975	C29H26F2N4O2			72%	10,8	501,2



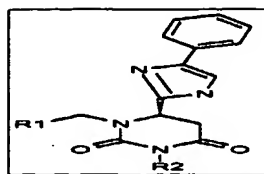
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
976	C32H34N4O5			71%	10,3	555,2
977	C29H27N5O4			72%	8,0	510,2
978	C29H24F3N5O3			70%	9,3	548,2
979	C28H25N5O3			79%	7,8	480,2
980	C28H24N6O5			82%	8,6	525,2
981	C29H26ClN5O3			71%	9,1	528,2
982	C31H29N5O5			65%	8,6	552,2
983	C28H24BrN5O3			82%	8,8	558,1
984	C28H24FN5O3			73%	8,2	498,2
985	C28H23Cl2N5O3			68%	9,5	548,1
986	C30H27N5O4			81%	7,7	522,2
987	C29H27N5O3S			79%	8,4	526,2
988	C29H24F3N5O4			83%	9,3	564,2
989	C28H24BrN5O3			69%	8,8	558,1
990	C31H31N5O3			84%	9,2	522,3



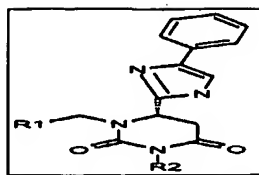
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
991	C ₂₈ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₃			88%	8,1	516,2
992	C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₆			60%	7,7	570,2
993	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₅			76%	9,5	498,2
994	C ₂₇ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄			71%	10,7	536,1
995	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₄			85%	9,4	468,2
996	C ₂₆ H ₂₀ N ₆ O ₆			56%	10,0	513,2
997	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₅ O ₄			77%	10,7	516,1
998	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₆			64%	10,2	540,2
999	C ₂₆ H ₂₀ BrN ₅ O ₄			83%	10,4	546,0
1000	C ₂₆ H ₂₀ FN ₅ O ₄			74%	9,8	486,2
1001	C ₂₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O ₄			69%	11,0	536,1
1002	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₅			81%	9,3	510,2
1003	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄ S			79%	10,1	514,1
1004	C ₂₇ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₅			74%	10,8	552,1
1005	C ₂₆ H ₂₀ BrN ₅ O ₄			66%	10,4	546,0



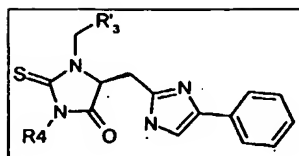
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1006	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₄			84%	10,8	510,2
1007	C ₂₆ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₄			76%	9,8	504,1
1008	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₇			74%	9,3	558,2
1009	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ S			60%	8,2	460,1
1010	C ₂₄ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₂ S			65%	9,5	498,1
1011	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₂ S			77%	8,0	430,1
1012	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₄ S			60%	8,7	475,1
1013	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S			62%	9,4	478,1
1014	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₄ S			63%	8,9	502,2
1015	C ₂₃ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ S			79%	9,1	508,0
1016	C ₂₃ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S			63%	8,4	448,1
1017	C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ S			54%	9,8	498,1
1018	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₃ S			82%	8,0	472,1
1019	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂			73%	8,8	476,1
1020	C ₂₄ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S			70%	9,6	514,1



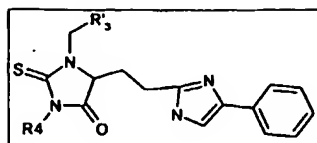
Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1021	C23H18BrN5O2S			60%	9,2	508,0
1022	C26H25N5O2S			74%	9,6	472,2
1023	C23H17F2N5O2S			82%	8,3	466,1
1024	C26H25N5O5S			84%	8,0	520,1
1025	C27H22F2N4O3			76%	9,4	489,2
1026	C27H19F5N4O2			77%	10,6	527,1
1027	C26H20F2N4O2			87%	9,2	459,2
1028	C26H19F2N5O4			78%	9,9	504,1
1029	C27H21ClF2N4O2			74%	10,6	507,1
1030	C29H24F2N4O4			59%	10,1	531,2
1031	C26H19BrF2N4O2			82%	10,3	537,1
1032	C26H19F3N4O2			79%	9,7	477,1
1033	C26H18Cl2F2N4O2			69%	11,0	527,1
1034	C28H22F2N4O3			82%	9,2	501,2
1035	C27H22F2N4O2S			76%	9,9	505,1



Ex. n°	Formule brute	R1	R2	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1036	C ₂₇ H ₁₉ F ₅ N ₄ O ₃			83%	10,7	543,1
1037	C ₂₆ H ₁₉ BrF ₂ N ₄ O ₂			68%	10,4	537,1
1038	C ₂₉ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₂			86%	10,7	501,2
1039	C ₂₆ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂			80%	9,6	495,1
1040	C ₂₉ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₅			43%	9,2	549,2

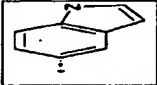
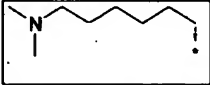
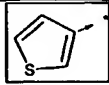
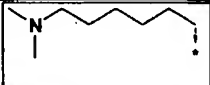
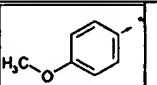
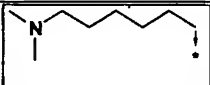
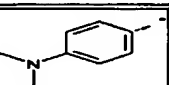
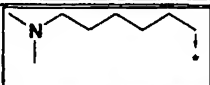
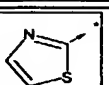
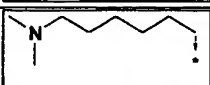
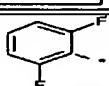

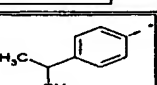


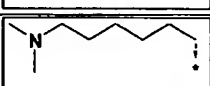

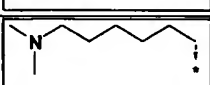
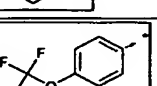
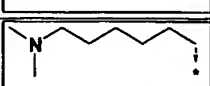
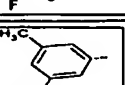
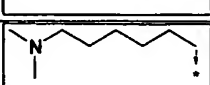
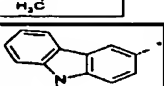



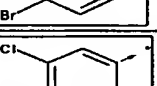

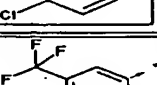



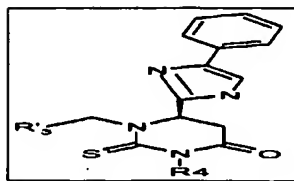
				Analyses		
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1041	C26 H33 N5 O S2			56	3,69	496,3
1042	C29 H37 N5 O2 S			74	3,78	520,3
1043	C30 H36 N6 O S			76	3,77	529,3
1044	C31 H38 N6 O S			73	3,85	543,3
1045	C30 H39 N5 O S			63	4,19	518,3
1046	C30 H36 N6 O S			71	4,01	529,3



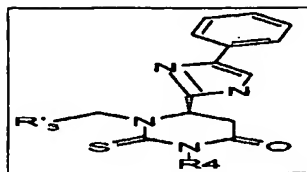
Analyses

Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1047	C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O S ₂			69	3,65	510,3
1048	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₂ S			75	3,75	534,3
1049	C ₃₁ H ₄₂ N ₆ O S			71	3,49	547,3
1050	C ₃₁ H ₃₈ N ₆ O S			66	3,74	543,3
1051	C ₃₁ H ₃₈ N ₆ O S			87	3,89	543,3

				Analyses		
				Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴			
1052	C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O S			83,38	4,71	529,3
1053	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O S ₂			72,31	4,41	496,3
1054	C ₂₉ H ₃₇ N ₅ O ₂ S			71,47	4,5	520,3
1055	C ₃₀ H ₄₀ N ₆ O S			62,38	3,86	533,3
1056	C ₂₅ H ₃₂ N ₆ O S ₂			25,6	3,9	497,2
1057	C ₂₈ H ₃₃ F ₂ N ₅ O S			63,2	4,5	526,3
1058	C ₃₁ H ₄₁ N ₅ O S			69,01	5,17	532,4
1059	C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃ S			73,01	4,58	535,3
1060	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O S			44,6	4,9	496,4
1061	C ₂₉ H ₃₄ F ₃ N ₅ O ₂ S			80,9	5,1	574,2
1062	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O S			58,64	4,91	518,3
1063	C ₃₆ H ₄₂ N ₆ O S			54,23	5,3	607,3
1064	C ₂₈ H ₃₄ Br N ₅ O S			76,51	4,86	568,2
1065	C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O S			74,91	5,03	558,2
1066	C ₂₉ H ₃₄ F ₃ N ₅ O S			66,26	4,93	558,2

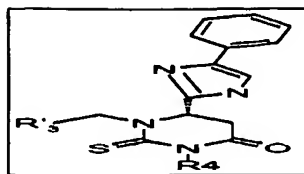


Ex. n°	Formule brute	R'3	R4	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1067	C28 H34 N6 O3 S			40	4,6	535,2
1068	C32 H37 N5 O S			73,1	4,9	540,3
1069	C29 H34 N8 O5 S			55,8	4,58	579,2
1070	C34 H39 N5 O S			84,6	5,2	566,3
1071	C29 H34 N6 O S			70,75	4,38	515,3
1072	C29 H37 N5 O S			64,36	4,68	504,3
1073	C35 H41 N5 O2 S			40,5	5	596,3
1074	C31 H38 N6 O S			80,4	4	543,3

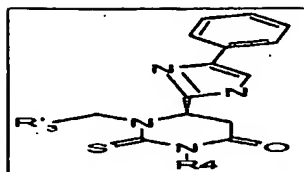


Analyses		

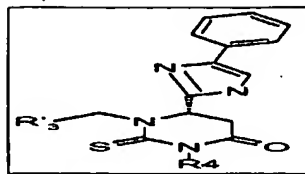
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1075	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂			45,2%	6,1	541,3
1076	C ₂₇ H ₃₄ N ₆ O ₃ S ₂			35,3%	6,3	555,3
1077	C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₃ S ₂			39,9%	6,5	569,3
1078	C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₃ S ₂			14,9+22,82%	6,7+6,76	595,3
1079	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₃ S			70,3%	7,5	576,4
1080	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₃ S			71,9%	7,7	590,4
1081	C ₃₄ H ₄₅ N ₅ O ₃ S			72,7%	7,9	604,4
1082	C ₃₆ H ₄₇ N ₅ O ₃ S			34,6+34,7%	8,1+8,28	630,4
1083	C ₂₉ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₃ S			60,6%	6,9	570,3
1084	C ₃₀ H ₃₅ F ₂ N ₅ O ₃ S			62,7%	7,1	584,3
1085	C ₃₁ H ₃₇ F ₂ N ₅ O ₃ S			65,5%	7,3	598,3
1086	C ₃₃ H ₃₉ F ₂ N ₅ O ₃ S			33,92%+32,4%	7,5+4,6	624,3
1087	C ₂₉ H ₃₄ BrN ₅ O ₃ S			65,6%	7,3	612,2
1088	C ₃₀ H ₃₆ BrN ₅ O ₃ S			68,6%	7,5	626,2
1089	C ₃₁ H ₃₈ BrN ₅ O ₃ S			75,2%	7,7	640,3



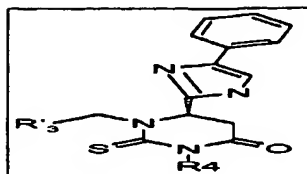
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1090	C33H40BrN5O3S			37.14%+37.1%	7.88+8.0	666,3
1091	C29H34BrN5O3S			71,9%	7,3	612,2
1092	C30H36BrN5O3S			76,2%	7,4	626,2
1093	C31H38BrN5O3S			77,0%	7,6	640,3
1094	C33H40BrN5O3S			39.4+39.64% _m	7.8+8.0	666,3
1095	C29H33Cl2N5O3S			72,1%	7,6	602,2
1096	C30H35Cl2N5O3S			74,9%	7,7	616,3
1097	C31H37Cl2N5O3S			76,4%	7,9	630,3
1098	C33H39Cl2N5O3S			39.6%+39.16%	8.1+8.4	656,3
1099	C30H34F3N5O3S			64,3%	7,3	602,3
1100	C31H36F3N5O3S			71,3%	7,5	616,3
1101	C32H38F3N5O3S			71,6%	7,6	630,3
1102	C34H40F3N5O3S			34.8+34.91%	8.0+7.8	656,4
1103	C29H34N6O5S			63,2%	6,9	579,3
1104	C30H36N6O5S			66,1%	7,1	593,3



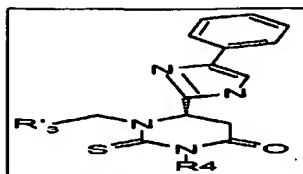
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1105	C31H38N6O5S			66,1%	7,3	607,3
1106	C33H40N6O5S			33,7%+24,4%	7,5+7,8	633,4
1107	C33H37N5O3S			84,0%	7,2	584,4
1108	C34H39N5O3S			86,3%	7,4	598,4
1109	C35H41N5O3S			86,2%	7,6	612,4
1110	C37H43N5O3S			43,1%+43,4%	7,9+8,12	638,4
1111	C36H41N5O4S			58,2%	7,3	640,4
1112	C37H43N5O4S			61,1%	7,5	654,4
1113	C38H45N5O4S			67,6%	7,7	668,4
1114	C40H47N5O4S			38,1%+38,5%	7,9+8,1	694,4
1115	C21H24N8O5S2			74,0%	3,9	441,2
1116	C22H26N6O5S2			80,2%	4,0	455,3
1117	C23H28N8O5S2			47,3%	4,2	469,3
1118	C25H30N6O5S2			18,31%+14%	4,2+4,3	485,3
1119	C27H33N5OS			76,8%	5,1	476,4



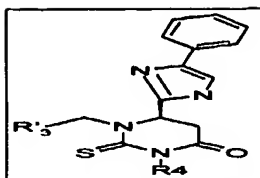
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1120	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₅ S			77,9%	5,3	490,4
1121	C ₂₉ H ₃₇ N ₅ O ₅ S			75,6%	5,4	504,4
1122	C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₅ S			38,42%+26,7% ^m	5,5+5,7	530,4
1123	C ₂₄ H ₂₅ F ₂ N ₅ O ₅ S			68,1%	4,5	470,3
1124	C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₅ S			66,9%	4,7	484,3
1125	C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₅ O ₅ S			70,0%	4,8	498,3
1126	C ₂₈ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₅ S			25,0%	4,9	524,3
1127	C ₂₄ H ₂₆ BrN ₅ O ₅ S			72,7%	4,9	512,2
1128	C ₂₅ H ₂₈ BrN ₅ O ₅ S			78,5%	5,0	526,2
1129	C ₂₆ H ₃₀ BrN ₅ O ₅ S			80,2%	5,1	540,2
1130	C ₂₈ H ₃₂ BrN ₅ O ₅ S			39,21%+27%	5,3+5,4	566,2
1131	C ₂₄ H ₂₆ BrN ₅ O ₅ S			77,9%	4,9	512,2
1132	C ₂₅ H ₂₈ BrN ₅ O ₅ S			81,4%	5,0	526,2
1133	C ₂₆ H ₃₀ BrN ₅ O ₅ S			78,25%*	5,1	540,2
1134	C ₂₈ H ₃₂ BrN ₅ O ₅ S			31,02%+27,9	5,2+5,4	566,2



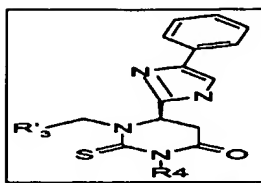
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1135	C ₂₄ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ S			79,9%	5,1	502,2
1136	C ₂₅ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ S			81,2%	5,2	516,2
1137	C ₂₆ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₃ S			80,1%	5,3	530,2
1138	C ₂₈ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ S			33,63%+28,8%	5,4+5,6	556,2
1139	C ₂₅ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₃ S			73,7%	4,9	502,3
1140	C ₂₆ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₃ S			80,8%	5,1	516,2
1141	C ₂₇ H ₃₀ F ₃ N ₅ O ₃ S			76,86%	5,2	530,3
1142	C ₂₉ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₃ S			27,7%+27,3	5,3+5,4	556,3
1143	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₃ S			70,7%	4,6	479,3
1144	C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₃ S			72,3%	4,7	493,3
1145	C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₃ S			72,4%	4,8	507,3
1146	C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₃ S			27,5%+26,5%	4,9+5,3	533,3
1147	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₃ S			88,2%	4,8	484,3
1148	C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			89,1%	5,0	498,3
1149	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			89,9%	5,1	512,3



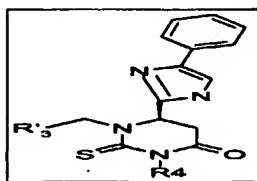
Ex. n°	Formule brute	R3	R4	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1150	C32H35N5O2S			48.87%+31.0	5.3+5.5	538,3
1151	C31H33N5O2S			46,0%	5,0	540,3
1152	C32H35N5O2S			46,6%	5,1	554,2
1153	C33H37N5O2S			54,2%	5,2	568,3
1154	C35H39N5O2S			28+21%	5.3+5.5	594,3



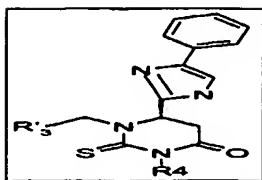
				Analyses		
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1155	C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₅ S			82%	6,5	579,3
1156	C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₅ S			85%	6,7	593,3
1157	C ₃₁ H ₃₈ N ₆ O ₅ S			84%	6,9	607,4
1158	C ₃₃ H ₄₀ N ₆ O ₅ S			42+42%	7,1+7,28	633,4
1159	C ₃₀ H ₃₄ N ₆ O ₇ S			78%	6,5	623,3
1160	C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₇ S			82%	6,7	637,3
1161	C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₇ S			80%	6,9	651,3
1162	C ₃₄ H ₄₀ N ₆ O ₇ S			34+41%	7,1+7,2	677,4
1163	C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₃ S			83%	7,1	610,4
1164	C ₃₆ H ₄₁ N ₅ O ₃ S			84%	7,3	624,4
1165	C ₃₇ H ₄₃ N ₅ O ₃ S			85%	7,5	638,4
1166	C ₃₉ H ₄₅ N ₅ O ₃ S			41+42%	7,7+7,9	664,4
1167	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₃ S			91%	6,9	584,4
1168	C ₃₄ H ₃₉ N ₅ O ₃ S			90%	7,1	598,4
1169	C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₃ S			89%	7,3	612,4



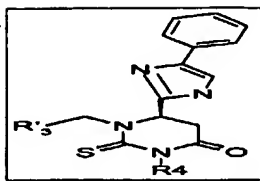
Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1170	C37H43N5O3S			41+42%	7,5+7,7	638,4
1171	C30H34N6O3S			85%	6,4	559,3
1172	C31H36N6O3S			87%	6,5	573,3
1173	C32H38N6O3S			81%	6,8	587,4
1174	C34H40N6O3S			42+43%	6,9+7,1	613,4
1175	C37H43N5O5S			86%	6,9	670,4
1176	C38H45N5O5S			82%	7,1	684,5
1177	C39H47N5O5S			88%	7,3	698,5
1178	C41H49N5O5S			38,3+38,4%	7,5+7,62	724,4
1179	C31H39N5O3S			86%	6,9	562,4
1180	C32H41N5O3S			87%	7,1	576,4
1181	C33H43N5O3S			88%	7,3	590,4
1182	C35H45N5O3S			38+39%	7,5+7,64	616,4
1183	C37H42N6O3S			85%	7,2	651,4
1184	C38H44N6O3S			88%	7,3	665,4



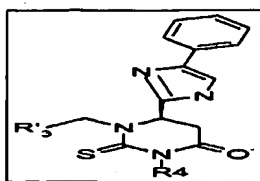
Ex. n°	Formule brute	R3	R4	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1185	C39H46N6O3S			88%	7,5	679,4
1186	C41H48N6O3S			38,4+38,5%	7,8+7,98	705,4
1187	C36H39N5O3S			88%	7,2	622,4
1188	C37H41N5O3S			87%	7,4	638,4
1189	C38H43N5O3S			82%	7,6	650,4
1190	C40H45N5O3S			40,6+40,9%	7,8+8,01	676,4
1191	C31H36N6O3S			85,41%*	6,6	573,3
1192	C32H38N6O3S			89%	6,8	587,4
1193	C33H40N6O3S			90%	7,0	601,4
1194	C35H42N6O3S			43,1+44,5%	7,3+7,45	627,4
1195	C24H26N6O3S			87%	4,3	479,3
1196	C25H28N6O3S			92%	4,4	493,3
1197	C26H30N6O3S			92%	4,6	507,3
1198	C28H32N6O3S			35+33,9%	4,7+4,8	533,3
1199	C25H26N6O5S			82%	4,3	523,2



Ex. n°	Formule brute	R ³	R ⁴	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1200	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₅ S			86%	4,5	537,3
1201	C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₅ S			83%	4,6	551,3
1202	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₅ S			35+33,9%	4,7+4,8	577,3
1203	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₅ S			88%	4,9	510,3
1204	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₅ S			90%	5,0	524,3
1205	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₅ S			89%	5,2	538,3
1206	C ₃₄ H ₃₇ N ₅ O ₅ S			43+31%	5,3+5,4	564,3
1207	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₅ S			92%	4,7	484,3
1208	C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₅ S			93%	4,8	498,3
1209	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₅ S			92%	4,9	512,3
1210	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₅ S			43+30,1%	5,1	538,3
1211	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₅ S			87%	4,1	459,3
1212	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₅ S			86%	4,2	473,3
1213	C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₅ S			82%	4,4	487,3
1214	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₅ S			40+38%	4,5+4,6	513,3



Ex. n°	Formule brute	R3	R4	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1215	C32H35N5O3S			87%	4,8	570,3
1216	C33H37N5O3S			84%	4,9	584,3
1217	C34H39N5O3S			86%	5,0	598,3
1218	C36H41N5O3S			32%+29%	5,2+5,3	624,4
1219	C26H31N5O3S			90%	4,6	462,3
1220	C27H33N5O3S			92%	4,7	476,4
1221	C28H35N5O3S			91%	4,9	490,4
1222	C30H37N5O3S			42+29,9%	5,0+5,2	516,3
1223	C32H34N6O3S			80%	5,0	551,3
1224	C33H36N6O3S			90%	5,1	565,3
1225	C34H38N6O3S			85%	5,3	579,4
1226	C36H40N6O3S			37%+27	5,45,6	605,4
1227	C31H31N5O3S			90%	5,0	522,3
1228	C32H33N5O3S			91%	5,1	536,3
1229	C33H35N5O3S			90%	5,2	550,3



Ex. n°	Formule brute	R3	R4	Pureté	tr (min)	[M+H] ⁺
1230	C35H37N5OS			42%+30,8	5,4+5,5	576,3
1231	C26H28N6OS			68%	4,4	473,4
1232	C27H30N6OS			56%	4,5	487,4
1233	C28H32N6OS			40%	4,7	613,2
1234	C30H34N6OS			40%	4,8	527,4

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSÉS DE L'INVENTION

Les composés de la présente invention peuvent et ont été testés en ce qui concerne leur affinité pour différents sous-types de récepteurs de la somatostatine selon les procédures
5 décrites ci-après.

Etude de l'affinité pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine :

L'affinité d'un composé de l'invention pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine 1 à 5 (sst₁, sst₂, sst₃, sst₄ et sst₅, respectivement) est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 à des cellules transfectées
10 CHO-K1.

Le gène du récepteur sst₁ de la somatostatine humaine a été cloné sous forme d'un fragment génomique. Un segment *PstI-XmnI* de 1,5 Kb contenant 100 pb de la région 5' non transcrite, 1,17 Kb de la région codante en totalité, et 230 bp de la région 3' non transcrite est modifié par l'addition du linker BglII. Le fragment d'ADN résultant est
15 souscloné dans le site *BamHI* d'un pCMV-81 pour donner le plasmide d'expression chez les mammifères (fourni par Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago). Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst₁ est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées
20 de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le gène du récepteur sst₂ de la somatostatine humaine, isolé sous forme d'un fragment génomique d'ADN de 1.7 Kb *BamHI-HindIII* et souscloné dans un vecteur plasmidique pGEM3Z (Promega), a été fourni par le Dr. G. Bell (Univ. of Chicago). Le vecteur
25 d'expression des cellules de mammifères est construit en insérant le fragment *BamHI-HindIII* de 1,7 Kb dans des sites de restriction endonucléase compatibles du plasmide pCMV5. Une lignée de cellules clonées est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo est inclus comme marqueur de sélection.

30 Le récepteur sst₃ est isolé comme fragment génomique, et la séquence codante complète est contenue dans un fragment *BamHI/HindIII* de 2,4 Kb. Le plasmide d'expression

chez les mammifères, pCMV-h3, est construit par insertion du fragment *NcoI-HindIII* de 2,0 Kb dans le site *EcoR1* du vecteur pCMV après modification des terminaisons et addition de linkers *EcoR1*. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur *sst3* est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la
5 méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le plasmide d'expression du récepteur *sst4* humain, pCMV-HX, a été fourni par le
10 Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Ce vecteur contient le fragment génomique codant pour le récepteur *sst4* humain de 1,4 Kb *NheI-NheI*, 456 pb de la région 5' non transcrite, et 200 pb de la région 3' non transcrite, cloné dans les sites *XbaI/EcoR1* de pCMV-HX. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur *sst4* est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-
15 précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le gène correspondant au récepteur *sst5* humain, obtenu par la méthode PCR en utilisant
20 un clone génomique λ comme sonde, a été fourni par le Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Le fragment PCR résultant de 1,2 Kb contient 21 paires de bases de la région 5' non transcrites, la région codante en totalité, et 55 pb de la région 3' non transcrite. Le clone est inséré dans un site *EcoR1* du plasmide pBSSK(+). L'insert est récupéré sous la forme d'un fragment *HindIII-XbaI* de 1,2 Kb pour sousclonage dans un vecteur
25 d'expression chez les mammifères, pCVM5. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur *sst5* est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418
30 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable l'un des récepteurs *sst* humain sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10% de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml de généticine. Les cellules sont collectées avec de l'EDTA 0,5 mM et centrifugées à 500 g pendant environ 5 min à environ 4 °C. Le centrifugat est re-
35 suspendu dans un milieu tampon 50 mM Tris à pH 7,4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant environ 5 min à environ 4 °C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39000 g pendant environ 10 min à 4 °C. Le centrifugat est re-suspendu

dans le même milieu tampon et centrifugé à 50000 g pendant 10 min à environ 4 °C et les membranes dans le centrifugat obtenu sont stockées à - 80 °C.

Des tests d'inhibition compétitive de liaison avec [125 I-Tyr 11]SRIF-14 sont effectués en double à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (10 µg protéine/puits) sont incubées avec [125 I-Tyr 11]SRIF-14 (0,05 nM) pendant environ 60 min à environ 37 °C dans un milieu tampon 50 mM HEPES (pH 7,4) comprenant 0,2% BSA, 5 mM de MgCl $_2$, 200 KIU/ml de Trasylol, 0,02 mg/ml de bacitracine et 0,02 mg/ml de fluorure de phénylméthylsulphonyle.

La [125 I-Tyr 11]SRIF-14 liée est séparée de la [125 I-Tyr 11]SRIF-14 libre par filtration immédiate à travers des plaques filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) préimprégné avec 0,1 % de polyéthylènimine (P.E.I.), en utilisant un Filtermate 196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon 50 mM HEPES à environ 0-4 °C pendant environ 4 secondes et leur radioactivité est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1 µM SRIF-14) de la liaison totale. Les données relatives à la liaison sont analysées par analyse en régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition (K_i) values sont déterminées.

La détermination du caractère agoniste ou antagoniste d'un composé de la présente invention est effectuée à l'aide du test décrit ci-après.

Test fonctionnel : Inhibition de la production d'AMPc intracellulaire :

Des cellules CHO-K1 exprimant les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine (SRIF-14) sont cultivées dans des plaques à 24 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10% de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml de généticine. Le milieu est changé le jour précédant l'expérience.

Les cellules à raison de 10^5 cellules/puits sont lavées 2 fois avec 0,5 ml de nouveau milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA complété par 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX) et incubées pendant environ 5 min à environ 37 °C.

La production d'AMP cyclique est stimulée par l'addition de 1 mM de forskoline (FSK) pendant 15-30 minutes à environ 37 °C.

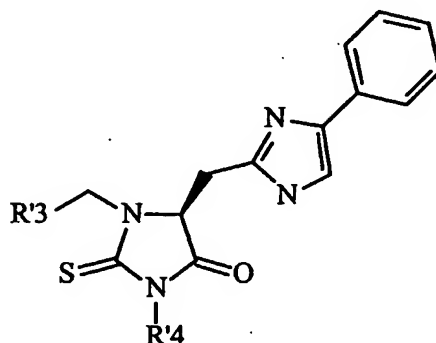
L'effet inhibiteur de la somatostatine d'un composé agoniste est mesuré par l'addition simultanée de FSK (1µM) , SRIF-14 (10^{-12} M to 10^{-6} M) et du composé à tester (10^{-10} M à 10^{-5} M).

L'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée de FSK (1 μ M), SRIF-14 (1 to 10 nM) et du composé à tester (10^{-10} M to 10^{-5} M).

Le milieu réactionnel est éliminé et 200 ml de HCl 0,1 N sont ajoutés. La quantité d'AMPC est mesurée par un test radioimmunologique (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear).

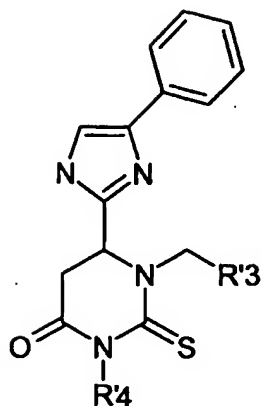
Résultats :

Les tests effectués selon les protocoles décrits ci-dessus ont permis de montrer que les composés de formule générale (I) définie dans la présente demande ont une bonne affinité pour au moins l'un des sous-types de récepteurs de la somatostatine, la constante K_i étant inférieure au micromolaire pour certains des composés exemplifiés, et en particulier pour les composés repris dans les tableaux I et II ci-après.



R'3	R'4	K_i
	(CH ₂) ₃ NH ₂	< 1 μ M
	(CH ₂) ₄ NH ₂	< 1 μ M
	(CH ₂) ₅ NH ₂	< 1 μ M
	(CH ₂) ₆ NH ₂	< 1 μ M
	(CH ₂) ₃ NH ₂	< 1 μ M
	(CH ₂) ₄ NH ₂	< 1 μ M
	(CH ₂) ₅ NH ₂	< 1 μ M
	(CH ₂) ₆ NH ₂	< 1 μ M

TABLEAU I

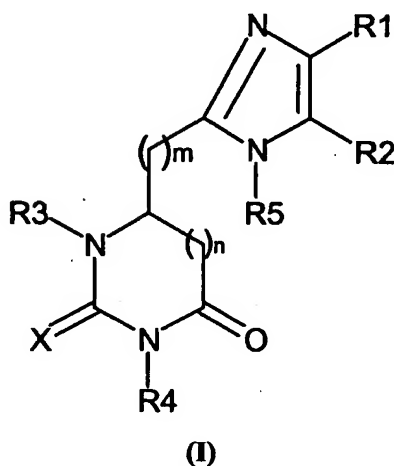


R'3	R'4	K _i
	(CH ₂) ₄ NH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM

TABLEAU II

Revendications

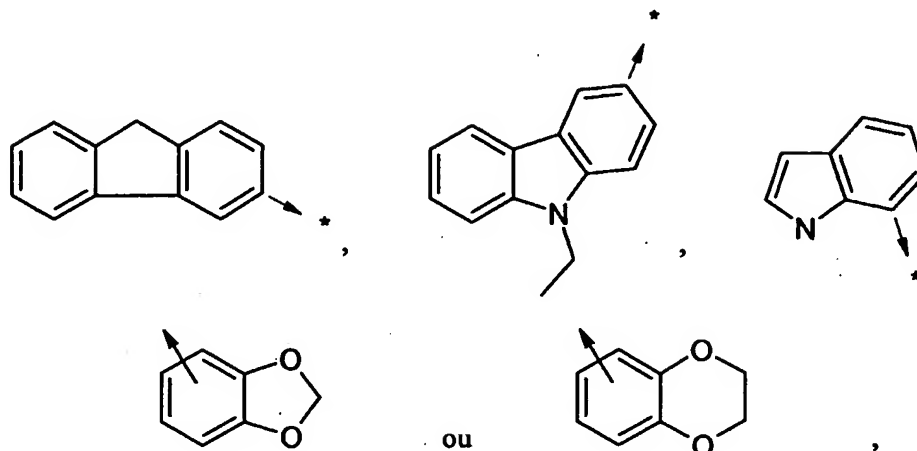
1. Composé de formule générale (I) représentée ci-dessous



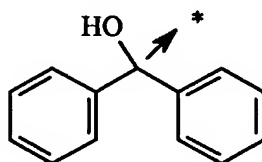
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

- 5 R1 représente un radical (C_1-C_{12}) alkyle, $-(C_0-C_6)$ alkyl-C(O)-O-Z1, $-(C_0-C_6)$ alkyl-C(O)-NH-(CH₂)_p-Z2 ou aryle éventuellement substitué, Z1 représente H, un radical alkyle (C_1-C_6) , $-(CH_2)_p$ -aryle;
- Z2 représente un radical amino, (C_1-C_{12}) alkylamino, (C_3-C_8) cycloalkylamino, N,N-di- (C_1-C_{12}) alkylamino, -NH-C(O)-O-(CH₂)_p-phényle,
- 10 -NH-C(O)-O-(CH₂)_p-(C₁-C₆)alkyle, un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué ou un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué ;
- R2 représente H, (C_1-C_{12}) alkyle ou aryle éventuellement substitué;
- R3 représente H ou $(CH_2)_p$ -Z3;
- 15 Z3 représente (C_1-C_{12}) alkyle, (C_1-C_{12}) alkényle, (C_3-C_8) cycloalkyle, -Y1-(CH₂)_p-phényl-(X1)_n, -S-(C₁-C₁₂)alkyle, -S-(C₁-C₁₂)alkyl-S-S-(C₁-C₁₂)alkyle, un radical aryle

carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, et notamment l'un des radicaux représentés ci-dessous



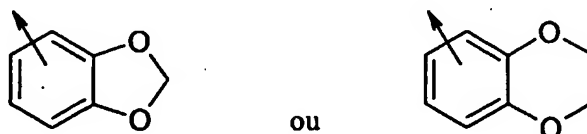
- 5 un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, un radical *bis*-arylalkyle ou di-arylalkyle ou encore le radical



Y1 représente O, S, NH ou est absent;

R4 représente $(CH_2)_p-Z4$;

- 10 Z4 représente amino, (C_1-C_{12}) alkyle, (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_1-C_{12}) alkylamino, N,N-di- (C_1-C_{12}) alkylamino, amino (C_3-C_6) cycloalkyle, amino (C_1-C_6) alkyl (C_3-C_6) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyle, aminoaryle carbocyclique ou hétérocyclique, (C_1-C_{12}) alkoxy, (C_1-C_{12}) alkényle, -N-C(O)O (C_1-C_6) alkyle, un radical
- 15 hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, *bis*-arylalkyle, di-arylalkyle ou l'un des radicaux représentés ci-dessous

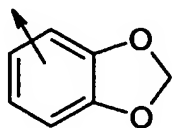


ou encore Z4 représente un radical N(R6)(R7) dans lequel R6 et R7 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment ensemble un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

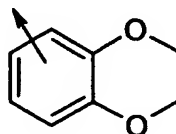
R5 représente H, $-(CH_2)_p-C(O)-(CH_2)_p-Z5$, $-(CH_2)_p-Z5$, $-(CH_2)_p-OZ5$ ou $-(C_0-C_6)alkyl-C(O)-NH-(CH_2)_p-Z5$,

Z5 représentant un radical éventuellement substitué choisi parmi le groupe constitué des radicaux $-(C_1-C_{12})alkyle$, benzo[b]thiophène, phényle, naphthyle, benzo[b]furannyle,

5 thiophène, isoxazolyle, indolyle, et



ou



;

étant entendu qu'un radical éventuellement substitué ou un phényle éventuellement substitué est éventuellement substitué par un ou plus d'un substituant, chacun de préférence choisi indépendamment parmi le groupe constitué des radicaux Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy, 10 $-(CH_2)_p$ -phényl-(X1)_q, -NH-CO-(C₁-C₆)alkyle, -NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, -S-phényl-(X1)_q, -O-(CH₂)_p-phényl-(X1)_q, $-(CH_2)_p-C(O)-O-(C_1-C_6)alkyle$, $-(CH_2)_p-C(O)-(C_1-C_6)alkyle$, -O-(CH₂)_p-NH₂, -O-(CH₂)_p-NH-(C₁-C₆)alkyle, -O-(CH₂)_p-N-di-((C₁-C₆)alkyl) et 15 $-((C_0-C_{12}))alkyl-(X1)_q$;

X1, à chaque fois qu'il intervient, est indépendamment choisi parmi le groupe constitué des radicaux H, Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy, -S-(C₁-C₆)alkyle, $-(CH_2)_p$ -amino, $-(CH_2)_p$ -NH-(C₁-C₆)alkyle, $-(CH_2)_p$ -N-di-((C₁-C₆)alkyl), $-(CH_2)_p$ -phényle et $-(CH_2)_p$ -NH-(C₃-C₆)cycloalkyle ;

20 p à chaque fois qu'il intervient est indépendamment 0 ou un entier de 1 à 6 ;

q à chaque fois qu'il intervient est indépendamment un entier de 1 à 5.

X représente O ou S;

n représente 0 ou 1; et enfin

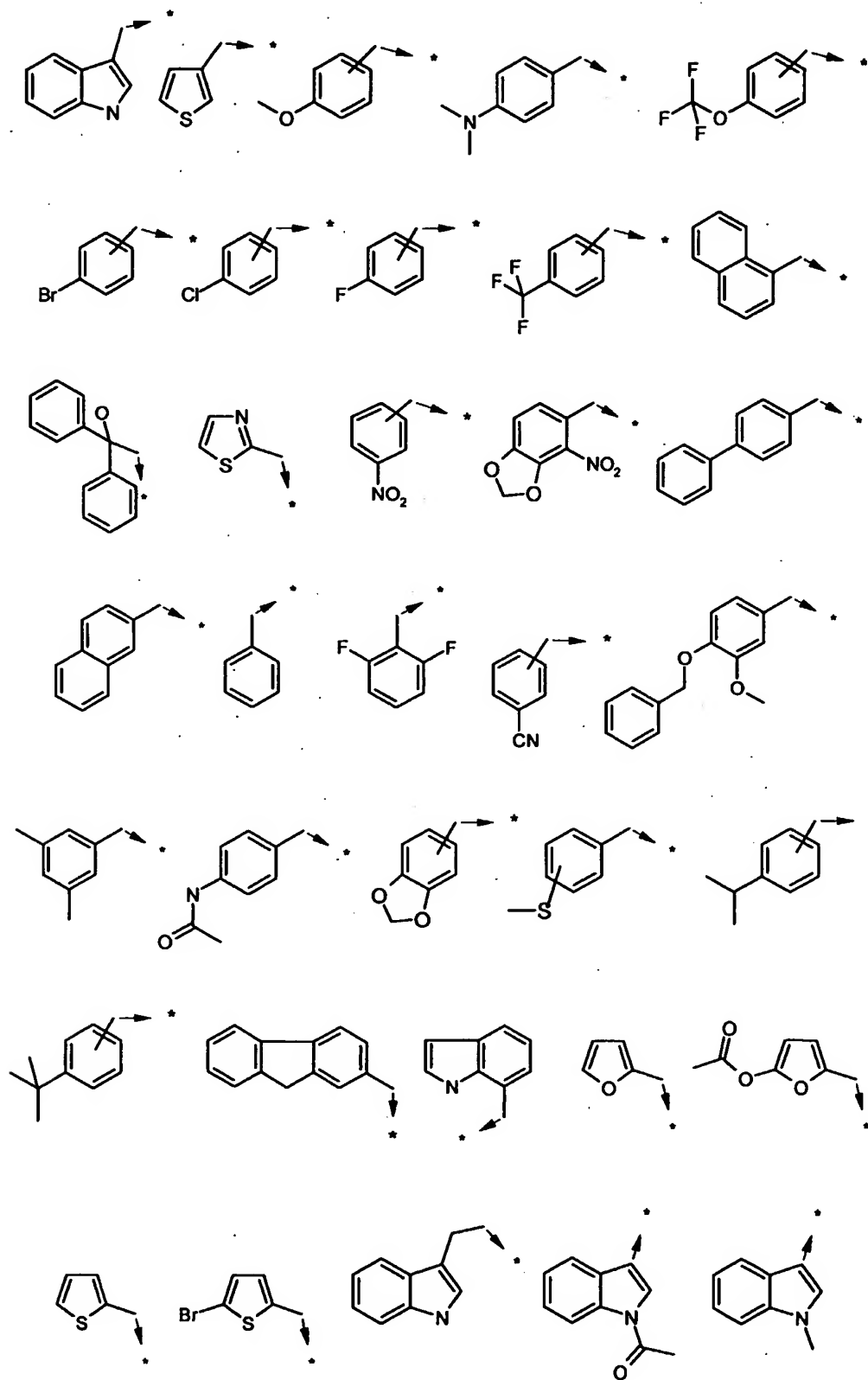
lorsque n représente 0, m représente 1, 2 ou 3, et lorsque n représente 1, m représente 0 25 ou 1.

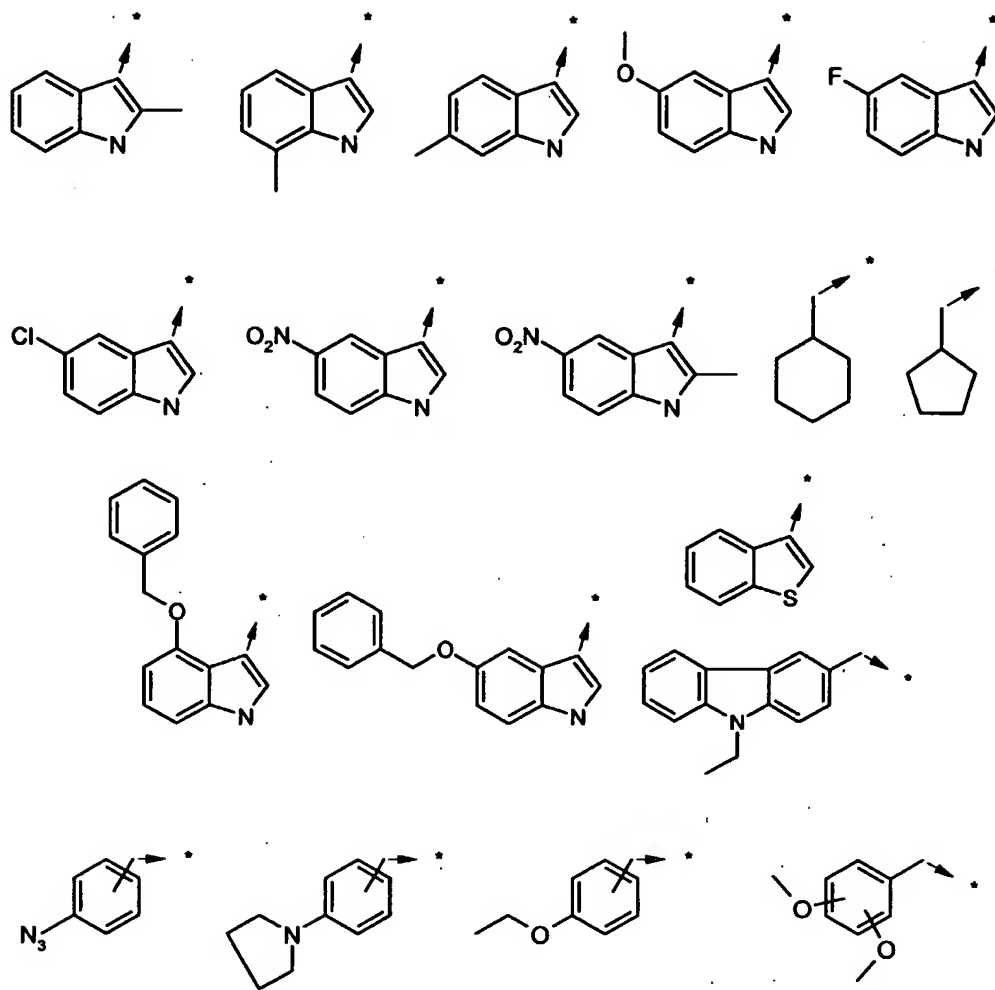
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

R1 représente un radical aryle éventuellement substitué ;

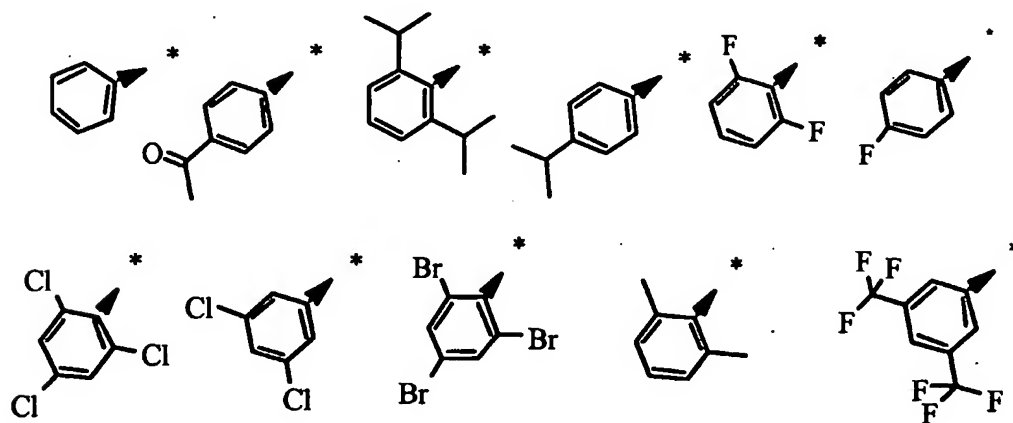
R2 représente H ou un radical alkyle ;

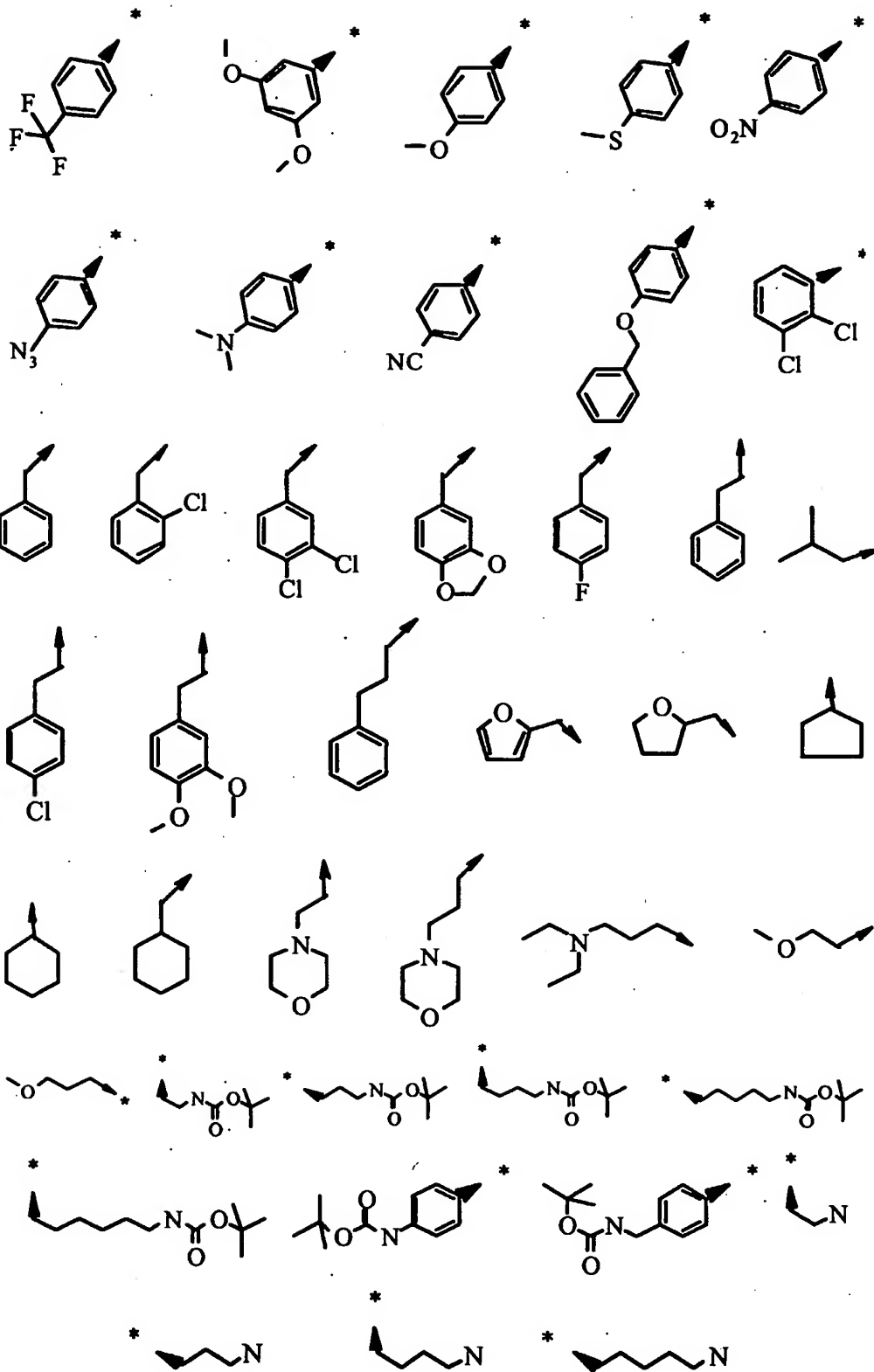
R3 représente l'un des radicaux ci-après :

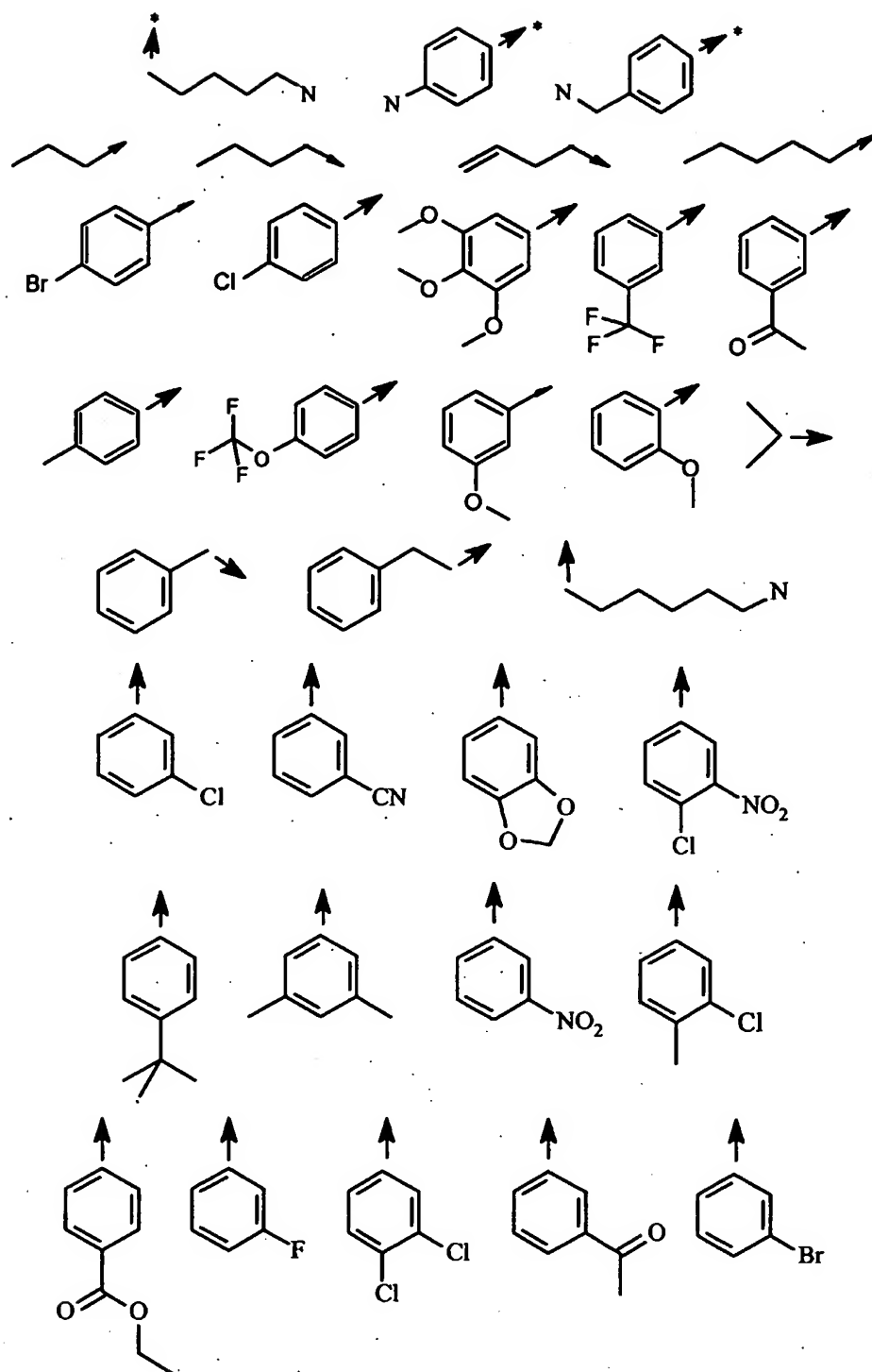


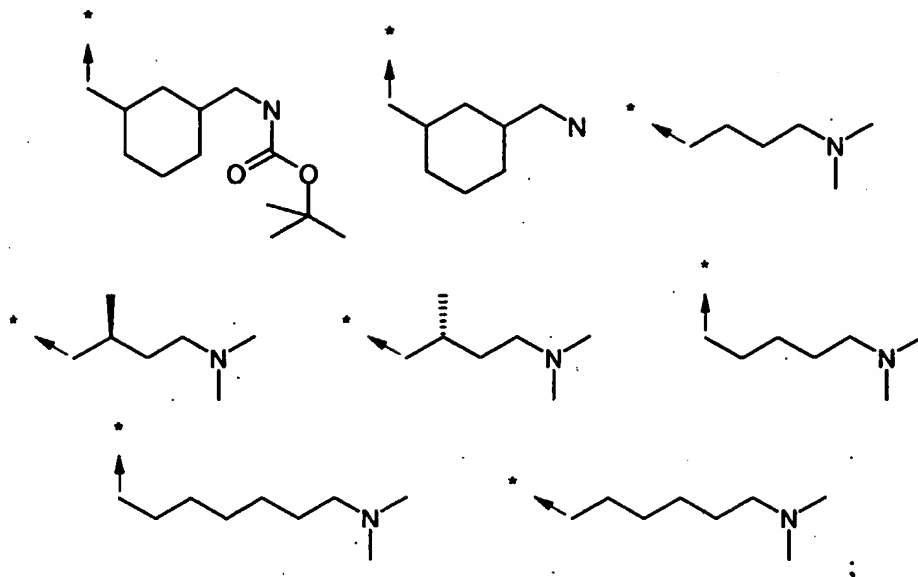


R4 représente l'un des radicaux ci-après :









R5 représente H ou un radical alkyle.

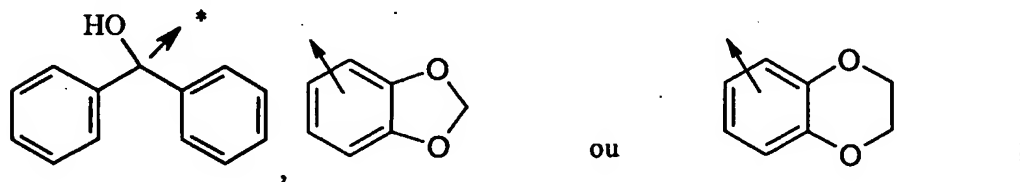
3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

R1 représente le radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy ou nitro ;

5 R2 et R5 représentent H ou alkyle ;

R3 représente H ou (CH₂)_p-Z3;

Z3 représente (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, Y1-(CH₂)_p-phényl-(X1)_n, un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, bis-arylalkyle, di-arylalkyle
10 ou l'un des radicaux représentés ci-dessous

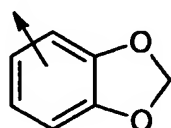


Y1 représente O, S, NH ou est absent;

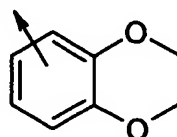
R4 représente (CH₂)_p-Z4 ;

Z4 représente amino, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₁-C₁₂)alkylamino,
15 N,N-di-(C₁-C₁₂)alkylamino, amino(C₃-C₆)cycloalkyle,
amino(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, aminoaryle carbocyclique ou hétérocyclique, un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement

substitué, un radical hétérocyclique non aromatique éventuellement substitué, bis-arylalkyle, di-arylalkyle ou l'un des radicaux représentés ci-dessous



ou



;

- étant entendu qu'un radical éventuellement substitué ou un phényle éventuellement substitué est éventuellement substitué par un ou plus d'un substituant, chacun de préférence choisi indépendamment parmi le groupe constitué des radicaux Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy, -(CH₂)_p-phényl-(X₁)_q, -NH-CO-(C₁-C₆)alkyle, -NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, -S-phényl-(X₁)_q, -O-(CH₂)_p-phényl-(X₁)_q,
 10 -(CH₂)_p-C(O)-O-(C₁-C₆)alkyle, -(CH₂)_p-C(O)-(C₁-C₆)alkyle, -O-(CH₂)_p-NH₂,
 -O-(CH₂)_p-NH-(C₁-C₆)alkyle, -O-(CH₂)_p-N-di-((C₁-C₆)alkyl) et
 -((C₀-C₁₂))alkyl-(X₁)_q;

- X₁, à chaque fois qu'il intervient, est indépendamment choisi parmi le groupe constitué des radicaux H, Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, OH, NH₂, CN, N₃, -OCF₃, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy, -S-(C₁-C₆)alkyle, -(CH₂)_p-amino, -(CH₂)_p-NH-(C₁-C₆)alkyle, -(CH₂)_p-N-di-((C₁-C₆)alkyl), -(CH₂)_p-phényle et -(CH₂)_p-NH-(C₃-C₆)cycloalkyle ;
 15

p à chaque fois qu'il intervient est indépendamment 0 ou un entier de 1 à 6 ; et

q à chaque fois qu'il intervient est indépendamment un entier de 1 à 5.

4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que :

- 20 R₁ représente le radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical (C₁-C₁₂)alkyle, (C₁-C₁₂)alkoxy ou nitro ;

R₂ et R₅ représentent H ou alkyle ;

R₃ représente (CH₂)_p-Z₃,

- Z₃ représentant un radical (C₃-C₈)cycloalkyle ou un radical éventuellement substitué
 25 choisi parmi les radicaux phényle, naphthyle, furannyle, thiophène, indolyle, pyrrolyle et benzothiophène ;

R₄ représente (CH₂)_p-Z₄ ;

Z₄ représentant amino, (C₁-C₁₂)alkylamino, N,N-di-(C₁-C₁₂)alkylamino ou amino(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle ;

X représente S ;

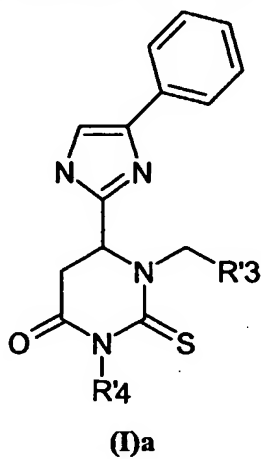
p à chaque fois qu'il intervient est indépendamment 0 ou un entier de 1 à 6 ;

m représente 0, 1 ou 2 ; et enfin

n représente 0 ou 1.

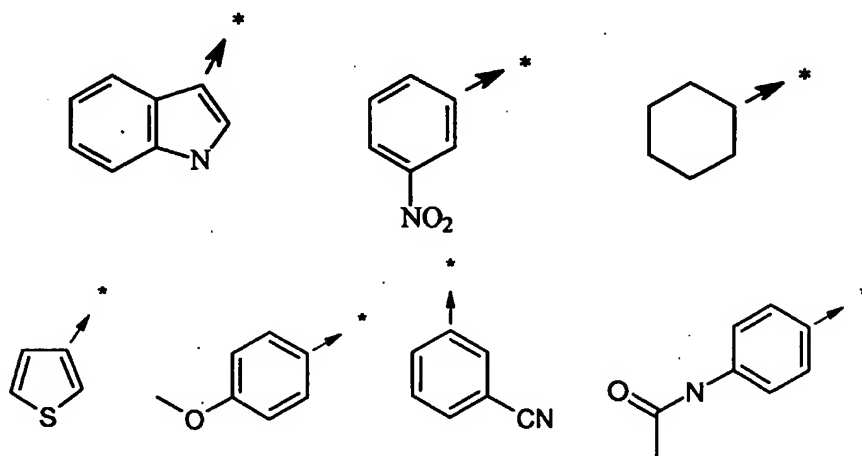
5. 5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé :

- de sous-formule générale (I)a représentée ci-dessous :

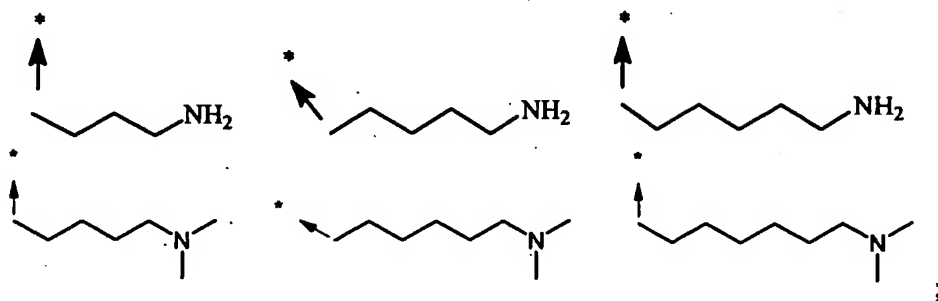


dans laquelle :

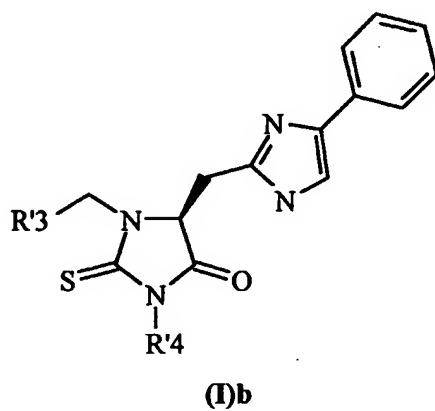
R'3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



et R'4 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

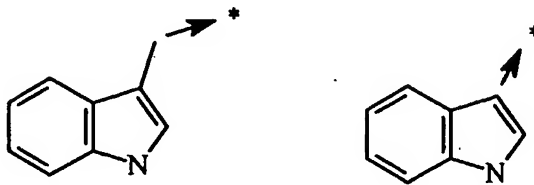


- de sous-formule générale (I)b représentée ci-dessous :

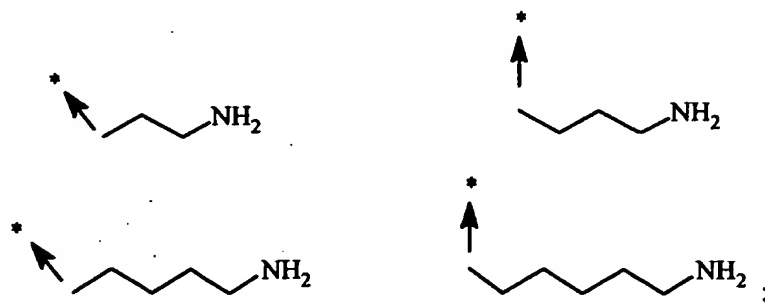


dans laquelle :

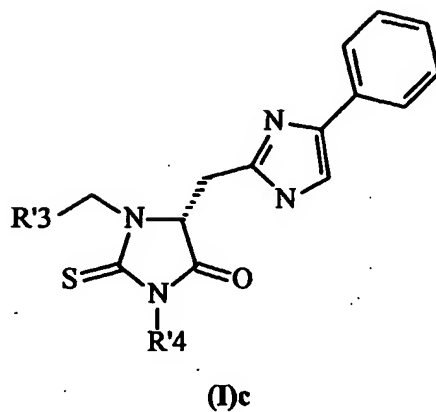
R'3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



5 et R'4 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

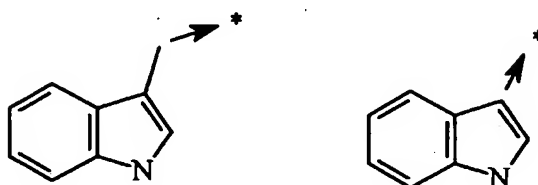


- de sous-formule générale (I)c représentée ci-dessous :

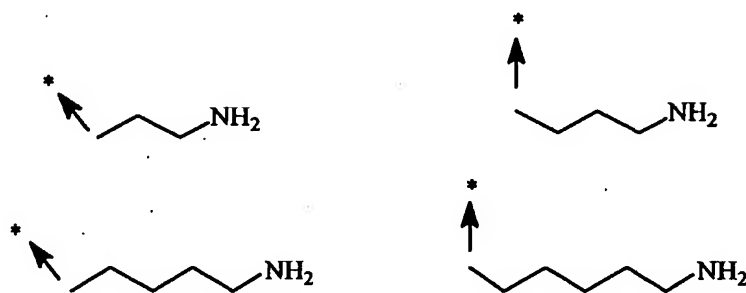


dans laquelle :

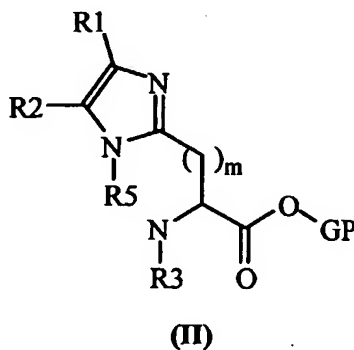
R'3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



et R'4 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

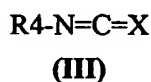


6. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 dans lequel n représente 0, caractérisé en ce que l'on traite dans un solvant aprotique le composé de formule générale (II)



dans laquelle m, R1, R2, R3 et R5 ont la même signification que dans la formule générale (I) de la revendication 1, et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy,

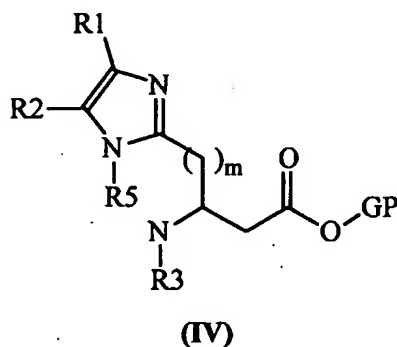
avec un isocyanate ou isothiocyanate de formule générale (III)



dans laquelle R4 et X ont la même signification que dans la formule générale (I) de la revendication 1,

10 de préférence en présence d'une base tertiaire pendant une durée d'environ 1 à 24 heures et à une température de préférence comprise entre 20 et 70 °C.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 dans lequel n représente 1, caractérisé en ce que l'on traite dans un solvant aprotique le composé de formule générale (IV)



dans laquelle m, R1, R2, R3 et R5 ont la même signification que dans la formule générale (I) de la revendication 1, et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy,

avec un isocyanate ou isothiocyanate de formule générale (III)

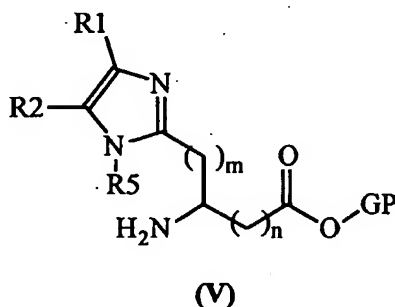


(III)

- 5 dans laquelle R4 et X ont la même signification que dans la formule générale (I) de la revendication 1,+

de préférence en présence d'une base tertiaire pendant une durée d'environ 1 à 48 heures et à une température de préférence comprise entre 20 et 70 °C.

8. A titre de composé industriel nouveau et d'intermédiaire dans le procédé de synthèse
10 des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, un composé de formule générale (V),



dans laquelle :

R1, R2, R5, m et n ont la même signification que dans la formule générale (I) ;

- et le radical O-GP est un groupe protecteur partant dérivé d'un alcool et en particulier
15 benzyloxy, méthoxy ou tert-butoxy.

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il s'agit :

- du (2S)-2-amino-3-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]propanoate de benzyle ;
- du (2R)-2-amino-3-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]propanoate de benzyle ;
- du (2S)-2-amino-4-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]butanoate de benzyle ; ou
- 20 - du (2R)-2-amino-4-[(4-phényl)-1H-imidazol-2-yl]butanoate de benzyle.

10. A titre de médicament, un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.
11. Composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.
- 5 12. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé pour préparer un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).
- 10 13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, le syndrome X, le phénomène de Dawn,
- 15 l'angiopathie, l'angioplastie, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidoblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, les ulcères, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la
- 20 pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les diarrhées induites par la chimiothérapie, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les
- 25 hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénal, le saignement des vaisseaux greffés, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus
- 30 particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et, dans d'autres domaines thérapeutiques, les céphalées y compris les
- 35 céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les désordres inflammatoires comme l'arthrite, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'hyperlipidémie,

l'obésité et le retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori,
5 le psoriasis, le rejet chronique des allogreffes ainsi que la maladie d'Alzheimer et enfin l'ostéoporose.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs
10 gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux.